

**DIFERENCIAS EN MORTALIDAD Y HOSPITALIZACIÓN ENTRE HEMODIÁLISIS
DE ALTO FLUJO Y HEMODIAFILTRACIÓN EN PACIENTES MAYORES DE
EDAD COLOMBIANOS CON ENFERMEDAD RENAL CRONICA TERMINAL:
ESTUDIO CUASI-EXPERIMENTAL RETROSPECTIVO MULTICENTRICO**

Propuesta de investigación

Requisito parcial para obtener el título de Magister en Epidemiología

Luis Alfonso Valderrama Cometa

**UNIVERSIDAD DEL VALLE
FACULTAD DE SALUD
ESCUELA DE SALUD PÚBLICA
MAESTRIA EN EPIDEMIOLOGIA
SANTIAGO DE CALI**

Diciembre 2020

DIFERENCIAS EN MORTALIDAD Y HOSPITALIZACIÓN ENTRE HEMODIÁLISIS DE ALTO FLUJO Y HEMODIAFILTRACIÓN EN PACIENTES MAYORES DE EDAD CON ENFERMEDAD RENAL TERMINAL EN TRATAMIENTO CRONICO CON DIALISIS ATENDIDOS EN UNIDADES RENALES EN COLOMBIA: ESTUDIO CUASI-EXPERIMENTAL RETROSPECTIVO MULTICÉNTRICO.

LUIS ALFONSO VALDERRAMA COMETA

MD. Internista-Nefrólogo

Pregunta Investigación

¿Hay diferencias en mortalidad y hospitalización entre hemodiálisis de alto flujo y Hemodiafiltración de alto volumen en pacientes adultos mayores de edad colombianos prevalentes en diálisis a 2 años de seguimiento?:

Directora de Tesis:

LENA ISABEL BARRERA MD. MSc, PhD.

Profesora Escuela de Salud Pública

**UNIVERSIDAD DEL VALLE
FACULTAD DE SALUD
ESCUELA DE SALUD PÚBLICA
MAESTRIA EN EPIDEMIOLOGIA
SANTIAGO DE CALI**

Diciembre 2020

Nota de Aceptación:

Lena Isabel Barrera Vergara. MD. Msc, PhD

Profesor Titular

Director del Trabajo de Grado

Evaluador del Trabajo de grado

Evaluador del Trabajo de Grado

Evaluador del Trabajo de Grado

Santiago de Cali, diciembre de 2020.

Dedicatoria

**A mi madre por trasmitirme su fe
A mi familia por permitirme crecer como persona
A mis pacientes por enseñarme día a día**

TABLA DE CONTENIDO

1. RESUMEN	11
2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	14
3. ESTADO DEL ARTE	17
3.1. Resultados clínicos de las terapias hemodialíticas mortalidad	18
4. MARCO TEÓRICO	26
5. OBJETIVOS	38
5.1. General	38
5.2. Específicos	38
6. HIPÓTESIS	39
7. MÉTODOS	40
7.1. Diseño de Estudio	40
7.2. Descripción de la asignación al tipo de tratamiento	41
7.3. Área de estudio	41
7.4. Población y muestra	42
7.5. Criterios de Selección	42
7.5.1. Criterios de inclusión	42
7.5.2. Criterios de Exclusión	43
7.6. Tamaño de muestra	43
7.7. Variables	45
7.8. Recolección de información	47
7.9. Control de calidad de los datos	48
7.10. Plan de análisis	48
7.10.1. Manejo de Datos Faltantes.....	48
7.10.2. Análisis Exploratorio de Datos y comparación inicial de los grupos.....	49
7.10.3. Calculo de las probabilidades de propensión-PS.....	49

7.10.4.	Análisis de Mortalidad	51
7.10.5.	Análisis de Hospitalización.....	51
8.	<i>CONSIDERACIONES ÉTICAS</i>	53
8.1.	Potencial Conflicto de interés	53
9.	<i>RESULTADOS</i>	55
9.1.	Características basales de pacientes	55
9.2.	Características basales de los pacientes de acuerdo a la zona geográfica	56
9.3.	Características basales de los pacientes de acuerdo al tipo de terapia	58
9.4.	Estimación de las probabilidades de propensión y balanceo de acuerdo al tipo de hemodiálisis.	60
9.5.	Seguimiento y Censuras	64
9.6.	Mortalidad.....	65
9.7.	Hospitalización.....	69
10.	<i>DISCUSIÓN</i>	72
11.	<i>Limitaciones</i>	74
12.	<i>Fortalezas</i>	75
13.	<i>CONCLUSIONES</i>	76
14.	<i>BIBLIOGRAFÍA</i>	77
15.	<i>ANEXOS</i>	88
15.1.	Aprobación de Ética	88
15.2.	Validación Modelo de Regresión de Cox de Mortalidad	90
16.	<i>Tablas anexas</i>	94

INDICE DE TABLAS

Tabla 1. Estudios controlados aleatorizados comparando mortalidad entre hemodiálisis y hemodiafiltración.....	20
Tabla 2. Cálculo de Tamaño de muestra	44
Tabla 3. Definición operacional de las variables	45
Tabla 4. Características demográficas y clínicas de los pacientes de acuerdo a la zona geográfica.	57
Tabla 5. Características sociodemográficas y clínicas de la cohorte pacientes por tipo de terapia hemodialítica (2933 pacientes).....	59
Tabla 6. Características incluidas en la estimación de la probabilidad de propensión	61
Tabla 7. Características basales en los grupos HD-HF y HV-HDF posterior al emparejamiento (1010 pacientes)	63
Tabla 8. Mortalidad y causas en la muestra total y emparejada.	66
Tabla 9. Factores relacionados a mortalidad por todas las causas.	67
Tabla 10. Análisis de sensibilidad para la evaluación del efecto de la terapia en el riesgo de mortalidad por todas las causas.....	68
Tabla 11. Hospitalización y causas en la muestra total y emparejada.....	70
Tabla 12. Factores relacionados a hospitalización por todas las causas.	71

INDICE DE FIGURAS

Figura 1. Clasificación de la Enfermedad renal crónica según filtrado glomerular y albuminuria.....	26
Figura 2. Modelo conceptual de la Enfermedad Renal Crónica	27
Figura 3. Modelo de historia natural de la enfermedad. con permiso Ministerio de Salud del Salvador(51).....	29
Figura 4. Modelo hospitalización-mortalidad en enfermedad renal crónica terminal. 32	
Figura 5. Modelo de variable instrumental	37
Figura 6. Flujo-grama de la población incluida en el estudio	55
Figura 7. Distribución de las probabilidades de propensión de acuerdo con el tipo de hemodiálisis.	61
Figura 8. Comparación entre el tiempo de censuras de acuerdo con el tipo de terapia en la muestra emparejada.....	65
Figura 9. Curvas de supervivencia de acuerdo con el tipo de diálisis recibida.	66

Glosario

ERC: enfermedad renal crónica, afectación gradual de la función de los riñones de forma irreversible, en un individuo debido a múltiples causas y se clasifica según la severidad de 1 a 5 estadios, donde el estadio 5 se subdivide en 5 susceptible de manejo médico o trasplante y 5D es el que requiere diálisis o también trasplante renal.

ERC Terminal: enfermedad renal crónica estadio 5 definida por una tasa de filtración glomerular menor de 15 ml/mto/1.73 m²sc, puede ser tratada con manejo médico, manejo dialítico como hemodiálisis, diálisis peritoneal o trasplante renal

Estadio 5D: paciente con enfermedad renal crónica terminal en hemodiálisis o diálisis peritoneal.

Hemodiálisis: tratamiento de sustitución renal, que permite parcialmente eliminación de desechos y agua producidas por el organismo cuando un paciente ha perdido la función de sus riñones.

Convección: principio físico utilizado en hemodiálisis que permite el paso de solutos a través de una membrana semipermeable arrastrados por el paso del agua de un compartimiento a otro.

Difusión: proceso utilizado en hemodiálisis que permite el paso de sustancias de un gradiente de mayor concentración a uno de menor concentración a través de una membrana semi- permeable

HD-HF: Hemodiálisis de alto flujo: tipo de terapia hemodialítica que utiliza filtros que permiten flujos sanguíneos de 400ml/mto o más, y cuyo principio físico utilizado principal es la difusión y poca convección.

HV-HDF: hemodiafiltración en línea de alto volumen: tipo de terapia hemodialítica que utiliza filtros de alto flujo para la difusión y principalmente la convección para sacar moléculas de tamaño mediano, toxicas para el organismo.

Dalton: unidad de medida de masa atómica.

Índice de Charlson: es un parámetro de morbilidades del paciente.

FME: Fresenius Medical Care : multinacional Alemana fundada en 1462, ingresa a Colombia en 1996, es la mayor proveedora de servicios de diálisis en el mundo.

Prevalente en Hemodiálisis: igual o mayor de 90 días recibiendo terapia hemodialítica el paciente.

PAS: Presión arterial sistólica: presión ejercida por la onda sobre la pared arterial al expulsar la sangre del ventrículo izquierdo.

PS: Puntuación de propensión: (Propensity Score): método estadístico de apareamiento para disminuir la confusión en estudios observacionales.

1. RESUMEN.

Introducción:

La enfermedad renal crónica (ERC) es un problema de salud pública, dado por su creciente incidencia, impacto en la calidad de vida del paciente y su familia, los pacientes con ERC terminal tienen alta hospitalización y elevado riesgo de mortalidad; por ejemplo a cinco años se estima una mortalidad mayor al 50% la cual es excesiva en comparación con cánceres como el colo-rectal cuya mortalidad a 5 años es menos del 45% y el de mama invasivo menos del 20% a 10 años. Adicionalmente, la ERC terminal tiene un impacto directo en los costos de atención derivados de la tecnología usada tanto en la atención de la enfermedad misma como de las complicaciones asociadas. Estas situaciones han llevado a que se desarrollen nuevos tipos de tecnología hemodialítica.

En Colombia la cuenta de alto costo genera datos de la población en hemodiálisis, como prevalencia, incidencia y mortalidad, sin diferenciar el tipo de tecnología hemodialítica. Varios estudios han mostrado diferencias en la calidad de vida y sobrevivencia de pacientes relacionados con el tipo de terapia dialítica, sin embargo, en Colombia no se ha explorado el impacto de las terapias convectivas de alto volumen (≥ 23 litros/sesión de recambio de agua) en resultados clínicos mayores. En consideración con lo anterior se desarrolló un estudio cuasi-experimental con el objetivo de comparar 2 modalidades de terapia hemodialítica en población atendida en unidades renales colombianas, (**hemodiálisis de alto flujo (HD-HF) vs hemodiafiltración de alto volumen post dilucional (HV-HDF)**) con respecto a tasa de hospitalización y riesgo de mortalidad en personas mayores de edad con enfermedad renal crónica terminal prevalentes en hemodiálisis.

Métodos:

Se realizó un estudio cuasi experimental longitudinal de cohorte fija retrospectivo, a partir del registro de **EuCLiD (European Clinical Data**, de Fresenius Medical Care), para comparar las diferencias de las terapias hemodialíticas, en pacientes colombianos con enfermedad renal crónica terminal, sobre desenlace de

hospitalización y mortalidad. La población incluida fue a partir de junio de 2016 hasta completar mínimo 2 años de seguimiento.

Se incluyeron pacientes con edad mayor a 18 años, con 90 días o más de terapia hemodialítica, que no hubieran sido trasplantados ni recibido diálisis peritoneal previamente, ni con cáncer activo o recibiendo quimioterapia.

La comparabilidad de la población se garantizó a través del cálculo del puntaje de propensión para cada paciente, usando un modelo de regresión logística según covariables de interés, la población se apareó 1:1 sin la realización de remplazo. Posteriormente se utilizó un modelo de regresión de Cox para evaluar el riesgo de mortalidad entre los tipos de terapias y una regresión logística binomial para hospitalización.

Resultados:

De un total de 6654 pacientes, atendidos en 28 unidades renales, distribuidas en 3 regiones geográficas de Colombia, cumplieron los criterios de inclusión 572 para el grupo HV-HDF y 2361 para el grupo HD-HF, posterior al puntaje de propensión (PS), un total de 1010 pacientes fueron emparejados, 505 para el grupo HV-HDF y 505 para el grupo HD-HF. En esta cohorte, la mediana de la edad fue de 60 años, el 69 % correspondió al sexo masculino, las comorbilidades que más tuvieron representatividad fueron hipertensión arterial, diabetes y enfermedades cardiovasculares. La región que más aportó pacientes fue la Sur Occidente con 37,4% en HD-HF y 46.5% en HV-HDF.

Las Variables relacionadas con la probabilidad de recibir HV-HDF fue mayor edad del paciente, ser hombre, mayor tiempo en diálisis y mayor flujo efectivo.

La mortalidad en la cohorte emparejada fue del 10,1% [IC95%: 8,3% a 12,1%]. Durante el seguimiento el 14,2% [IC95%: 11,3% a 17,6%] de los pacientes que recibieron HD-HF fallecieron, en comparación de una proporción de mortalidad del 5,9% [IC95%: 4,0% a 8,4%] en el grupo HV-HDF, observando una reducción del 55% de peligro de mortalidad en cualquier momento de seguimiento de los 2 años por todas las causas HR: 0,45 [0,32-0,64].

En la muestra emparejada de 1010 pacientes, se observaron 1380 eventos de hospitalización correspondiente a una tasa de 2.28 hospitalizaciones x 1000 personas-días tanto para la HD-HF y HV-HDF, no encontrando diferencias estadísticamente significativas, $p=0.992$.

Conclusión:

Este estudio sugiere que la HV-HDF podría reducir la mortalidad por todas las causas en pacientes prevalentes con ERC terminal tratados con hemodiálisis, incluso después de corregir por diferentes factores de confusión, sin embargo, por ser un estudio observacional, pudo haber factores de confusión no medibles que pudieran influenciar los resultados.

Palabras Claves:

Hemodiafiltración de alto volumen, hemodiálisis de alto flujo, pacientes prevalentes, mortalidad, hospitalización, enfermedad renal crónica terminal.

2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Se ha identificado la enfermedad renal crónica (ERC) como un problema de salud pública, no solo por su creciente incidencia, sino también por el impacto en la calidad de vida del paciente y de su familia, su alta morbi-mortalidad a pesar de los esfuerzos en mejorar la calidad del tratamiento, y el costo derivado de la atención y sus complicaciones clínicas(1).

La prevalencia media de la ERC a nivel global se ha estimado cerca de 13,4% (11.7%-15.1%)(2)(3) y ocupa una de las tres causas de mayor mortalidad que ha incrementado en la última década(4); en Estados Unidos la ERC como causa de muerte incremento un 58% del 2002 AL 2016, pasando de 52.127 a 82.539 muertes(5). En Colombia según reporte de Cuenta de alto costo la prevalencia de ERC en general ajustada por edad, entre julio de 2016 y junio de 2017 fue de 2.9 casos por 100 habitantes, significando un aumento del 6.6% con respecto al año anterior y su mortalidad de 76.3 pacientes por cada 100.000 afiliados al sistema de seguridad social(6).

Dentro de las enfermedades crónicas no transmisibles la ERC produce gran deterioro sobre los años de vida perdidos y de discapacidad, como lo demuestra el Global Burden of Disease study, para Colombia ubicada en la región de América central, la mortalidad por causa de la ERC paso de 12,7% a 16,28% en el 2016 y los años de vida perdidos y de discapacidad paso de 80 a 119,7 y de 407 a 424 para el 2016, respectivamente(7).

La ERC estadio 5D o terminal, definida por una función renal menor de 15 ml/mto/1,73 m² S.C, puede tratarse médicamente, hasta cierto nivel de función, y bajo condiciones clínicas especiales, con trasplante renal o con diálisis(8); este último tratamiento incluye diálisis peritoneal, hemodiálisis estándar, hemodiálisis de alto flujo (HD-HF), y la hemodiafiltración en línea de alto volumen postdilucional (HV-HDF) que

utiliza los mecanismos de difusión y convección ideal para remover toxinas de peso molecular medio, implicadas en la morbi-mortalidad del síndrome urémico(9).

Ahora bien, la HV-HDF utiliza grandes volúmenes convectivos, que es la suma del volumen de sustitución hídrica (recambio de agua pura por sesión mayor a 23 litros según estudios clínicos aleatorizados impacta la morbi-mortalidad) más la ultrafiltración neta, que es la ganancia inter dialítica de cada paciente; a su vez tienen diferentes modalidades definidas según la forma de administrar el volumen de sustitución en HV-HDF Post-dilución, HV-HDF Pre-dilución, HV-HDF dilución media, HV-HDF dilución Mixta(10). Para nuestro interés del estudio es HV-HDF post-dilución.

Con respecto a la calidad de vida, entendida como la percepción del individuo respecto al entorno que lo rodea(11) (12) la ERC la afecta de manera creciente a medida que la función renal se deteriora y principalmente en los pacientes sometidos a terapia dialítica(13). Diferentes estudios han demostrado que la calidad de vida es un factor de riesgo independiente para morbilidad y mortalidad cardiovascular en este tipo de condición clínica.(14)

A pesar de los adelantos en el conocimiento fisiopatológico y el abordaje terapéutico de la ERC grado 5D, principalmente con las terapias hemodialíticas, la mortalidad sigue siendo más del 50% a los 5 años(15), a diferencia de cánceres como el colorrectal cuya mortalidad a 5 años es menos del 45% y el de mama invasivo menos del 20% a 10 años(16), por lo que se ha intentado mejorar en membranas bio compatibles, filtros de alto flujo y la combinación del transporte difusivo y convectivo con la hemodiafiltración la cual mejora aclaramiento de moléculas medias y grandes, reduciendo el riesgo de mortalidad total en un 30%, cardiovascular en un 32%, e igualmente impactando la calidad de vida como lo demostró el estudio catalán sobre supervivencia en hemodiafiltración, sin embargo otros estudios aleatorizados europeos como el CONTRAST, el TURKIS, y más reciente EL FRENCHIE no han logrado demostrar mejoría en la supervivencia de pacientes en HV-HDF comparadas con la hemodiálisis de alto flujo o convencional, excepto en subgrupos de pacientes donde se alcanza el volumen convectivo \geq de 23 litros por sesión.(17)(18).

Si bien es cierto hay datos muy relevantes en Colombia de la población en diálisis, y estudios de calidad de vida y supervivencia de pacientes en este tipo de terapias(19) (6),

no se ha explorado el impacto de las terapias convectivas de alto volumen (≥ 23 litros/sesión) en resultados clínicos mayores, por lo que el objetivo de este estudio fue comparar 2 modalidades de terapia hemodialítica en población Colombiana, (**HD-HF vs HV-HDF**) con respecto a resultados de hospitalización y mortalidad en personas con enfermedad renal crónica terminal prevalentes en hemodiálisis.

Esta pregunta se respondió de acuerdo con una base de datos de pacientes en terapia dialítica crónica, atendidos en 28 Centros de Diálisis Fresenius Medical Care (FME) Colombia, se tomaron todos los pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión a junio de 2016. Todos los pacientes incluidos recibieron su terapia de reemplazo renal por acceso vascular ideal tipo fístula arterio-venosa, debido a que la hemodiálisis por catéter ya sea transitorio o tunelizado generan mayor impacto en calidad de vida, hospitalización y muerte(20). Estos pacientes se siguieron hasta junio de 2018, donde se evaluó número de hospitalizaciones por paciente y totales, al igual mortalidad en ambos tipos de terapias dialíticas.

Los resultados obtenidos proporcionan evidencia científica sobre la efectividad de las terapias de hemodiálisis de alto volumen, respecto a hospitalización y muerte, en pacientes con ERC estadio 5D de áreas geográficas y étnicas distintas de Europa y Asia, y sugieren una aceptación como base para el tratamiento en el sistema de aseguramiento de la salud colombiana. Por otro lado, permitió determinar las características de los pacientes y generar la posibilidad de nuevos estudios prospectivos en América Latina, mediante la creación de grupos de investigación locales para mejorar la atención y el costo de los pacientes en hemodiálisis.

Dichos resultados permiten proveer evidencia sobre la efectividad de las terapias hemodialíticas, en pos de mejorar los desenlaces clínicos en personas en tratamiento de la enfermedad renal crónica en estadio 5D o terminal.

3. ESTADO DEL ARTE

La ERC es un conjunto de patologías heterogéneas que producen anormalidad funcional o estructural a nivel renal con una duración mayor o igual a tres meses, generalmente irreversible. En el 2002 la National Kidney Foundation (NKF) publica las guías K/DOQI (Kidney Disease Outcome Quality Initiative) con 5 estadios según su severidad, basado en la tasa de filtración glomerular calculada(21), posteriormente se clasifica en seis, mas albuminuria como marcador de daño renal. Generando 18 categorías y permitiendo clasificar a los pacientes en bajo, mediano, alto, y muy alto riesgo para enfermedad renal terminal, morbilidad y mortalidad(22).

La predominancia de la enfermedad renal crónica es variable en los diferentes continentes, y depende de las políticas de salud de cada país. A nivel europeo las encuestas nacionales reportan una prevalencia entre el 2.3 y el 5,2% y en Estados Unidos del 6.7%(23)

El abordaje terapéutico de la ERC 5D o terminal, se realiza mediante hemodiálisis, diálisis peritoneal o trasplante. La hemodiálisis entendida como la extracción de desechos producidos por el organismo y el exceso de líquidos en pacientes con ERC terminal(24), tiene sus orígenes a principios del siglo XVIII con el Galés Thomas Graham el cual trabajó sobre diferentes tipos de materiales usados como membranas, clasificándolos como permeables, cuando dejaban pasar fácilmente sustancias solubles y membranas semipermeables cuando las sustancia se demoran en atravesar la membrana y las llamo coloides, introduciendo el termino de difusión que indica el paso de moléculas dependiendo de un gradiente de concentración a través de una membrana semi permeable(25).

De otra parte, así como la difusión, la convección es un movimiento de líquido a través de una membrana causado por un gradiente de presión y que depende de la concentración del soluto en el plasma, de la tasa de ultrafiltración y del coeficiente de cribado del poro de la membrana(26). Cuando se unen estos 2 procesos físico químicos surge una variante hemodialítica como terapia de reemplazo renal extra corpórea llamada HEMODIAFILTRACION, término usado por primera vez por Leber

y colaboradores y llevado a cabo en 6 pacientes durante 6 meses tres veces x semana sin efectos adversos en la década de los 70, (27).

3.1. Resultados clínicos de las terapias hemodialíticas mortalidad

Las enfermedades crónicas no trasmisibles como la ERC, produce gran impacto sobre mortalidad por lo que es considerado como un resultado de mayor importancia. En Estados Unidos la tasa de mortalidad para el 2016 ajustada por edad, sexo y raza fue de 10.3 por 100 pacientes año, encontrando mayor diferencia a medida que aumenta la edad y sexo masculino, no así entre diferentes etnias(28).

cerca de 120.000 pacientes por año requieren algún tipo de terapia dialítica crónica en E.U y la sobrevida a 5 años se ha estimado en el 39% comparada con Japón que es del 60%(29).

Debido a la elevada mortalidad de la población en diálisis, Un estudio transversal multinacional ecológico, comparó las tasas de mortalidad total y de origen cardiovascular entre población general y población en diálisis, obteniendo los datos de la base de mortalidad de la organización mundial de salud, del registro europeo y americano de diálisis y de la base de datos del estudio DOPPS (Dialysis Outcome Practice Patterns Study), encontrando que el promedio para mortalidad total y cardiovascular en la población general por mil pacientes fue de 8.63 ± 3.03 y 3.52 ± 1.89 comparado con la población en diálisis de 166.19 ± 60.82 y 70.33 ± 34.41 respectivamente(30), significando una extremada diferencia del impacto comórbido de la uremia.

La incidencia y prevalencia, dos medidas de frecuencia, en la ERC terminal, varían dependiendo de las políticas públicas de cada país, de la oportunidad que se le brinde a la población para acceder a las terapias dialíticas o al trasplante y sobre todo a prevenir y enlentecer la ERC(31).

En la última década en varios países desarrollados, se ha logrado mantener una meseta con respecto al crecimiento de pacientes en diálisis, que puede estar en

relación a las diferentes estrategias de mejorar el tratamiento de enfermedades de alto impacto como la diabetes, la obesidad, o incrementar el manejo conservador médico de la ERC terminal al igual que el uso de dispositivos más bio compatibles y de mejor calidad(29).

La alta morbi-mortalidad de pacientes en hemodiálisis crónica intermitente, ha sido relacionada con factores de riesgo potenciales como retención de toxinas urémicas, clasificadas, según el grupo de Toxinas de la Unión Europea en tres categorías: solutos pequeños con peso molecular < 500 Da, toxinas urémicas unidas a proteínas y moléculas de masa molecular media $>$ de 500 Da(32), sin embargo durante la hemodiálisis convencional, que utiliza membranas de bajo flujo, solamente se logran remover sustancias con peso molecular de 1.5 kD, utilizando el transporte difusivo y generando gran acumulación de toxinas urémicas(33). Lo anterior llevo al desarrollo en la década pasada de membranas de alto flujo con alta capacidad de remover moléculas grandes utilizando además el transporte convectivo, sin un adecuado control sobre este tipo de sistema, probándolo en 2 estudios multi céntricos aleatorizados, el primero el estudio americano HEMO (efecto de la dosis de diálisis y el flujo de la membrana en hemodiálisis) cuyo objetivo fue determinar si la dosis de diálisis o el uso de dializadores con membranas de alto flujo alteran la sobrevivencia o la morbilidad entre pacientes recibiendo hemodiálisis, obteniendo no diferencias entre los dos tipos de terapias, excepto en pacientes con un tiempo de diálisis mayor a 3.7 años, cuyo riesgo de muerte fue 32% menos en el grupo de alto flujo, al igual que menos eventos cardiovasculares, con una $P=0.005$ (34).

El otro estudio fue el MPO (membrane permeability outcome study) que reclutó 738 pacientes incidentes de 59 centros provenientes de 9 países europeos, cuyo objetivo fue evaluar los efectos de la permeabilidad de la membrana sobre resultados clínicos como mortalidad, morbilidad, sobrevivencia del acceso vascular y estado nutricional, teniendo el valor de albumina < 4 gr/dl como criterio de inclusión. El seguimiento fue de 7.5 años, no encontrando beneficio en reducción de mortalidad total, excepto en subgrupo de pacientes con albumina < 4 gr/dl con reducción de un 37% de mortalidad a favor de membranas de alto flujo, y pacientes diabéticos(35).

Ambos estudios sugieren un efecto benéfico de las membranas de alto flujo sobre la supervivencia de subgrupo de pacientes que pudiera estar en relación a la depuración de solutos de alto peso molecular, pero no a nivel general de la población de hemodiálisis.

Buscando mejorar la supervivencia de los pacientes sometidos a hemodiálisis crónica intermitente, se retomó el transporte convectivo de alto volumen, controlado y combinado con hemodiálisis de alto flujo para mejorar la depuración de moléculas medias como la β_2 -microglobulina, proteína precursora de la amiloidosis relacionada con la diálisis y como factor de riesgo de mortalidad a concentraciones elevadas persistentemente(36), llevando al surgimiento de la hemodiafiltración en línea cuya capacidad de porcentaje de reducción de dicha proteína es del 80 a 85% por sesión(37).

Cuatro estudios controlados aleatorizados han comparado la mortalidad entre HD-HF y HV-HDF, los cuales discutiré a continuación.

Tabla 1. Estudios controlados aleatorizados comparando mortalidad entre hemodiálisis y hemodiafiltración

Estudio	Objetivo primario	Objetivos secundarios	Comparación	Tiempo seguimiento	Volumen convectivo	Resultado principal
CONTRAST (38).	Mortalidad total HR:0,95 (0,75-1,20)	Eventos cv fatales y no fatales HR: 0,7 (0,83-1,39)	HDLF:358 vs HV-HDF: 356	3.04 años	Objetivo: 24 li. Alcanzado: 20.7 litros	No diferencia, no alcanzo el objetivo <18litros HR: 0,80 [0,52 - 1,24] 18–22litros HR:0,84 [0,54 – 1,29] Subgrupo: >22litros 0.61 [0,38 – 0,98]

Turkish study (39).	Mortalidad total +eventos cardiovasculares no fatales HR:0,82 (0,59-1,16)	cardiovascular y mortalidad general HR:0,72 (0,45-1,13)	HD-HF:391 HV-HDF:456	1.89 años	Objetivo >15L Alcanzado: 17.2+ uf	No diferencia 18–20litros HR:1.10 [0,68 A 1,76] subgrupo >.20.5litros HR: 0,54 [0,33 A 0,88]
ESHOL Study (17).	Mortalidad total HR:0,7 (0,53-0,92)	Mortalidad CV HR:0,72 (0,44-1,02) mortalidad relacionada a infección. HR:0,45 (0,21-0,96)	HD-HF :450 HV-HDF:456	1.91años	Objetivo >18 litros + uf neta. Alcanzada: 22.9-23.9 por sesión.	Disminucion del 30% de mortalidad 23,1–25.4litros HR:0.60 [0.39- 0.90] >25.4 litros HR:0.55 [0,34- 0,84]
FRENCHIE Study (40).	Tolerancia intra dialítica	Mortalidad total	HD-HF:191 HV-HDF:190	1.64años	Aportado: 21 litros/sesión	No diferencias, bajo poder 19–23 litros HR:0.83 [0,43 – 1,60] >23litros.HR: 0.86 [0.46 to 1.63]

HD-LF: bajo flujo hemodiálisis. **HD-HF:** alto flujo hemodiálisis. **HV-HDF:** alto volumen hemodiafiltración. **Uf:** ultrafiltración

El estudio de transporte convectivo (CONTRAST), liderado por el Dr. Grooteman et al. fue el primer ensayo clínico aleatorizado controlado prospectivo, realizado entre el 2004 y 2009, con 714 pacientes, (597 holandeses, 102 canadienses y 15 noruegos), cuyo objetivo primario fue comparar mortalidad total entre HV-HDF y HD de bajo flujo. 358 pacientes fueron aleatorizados al grupo de HV-HDF y 356 al grupo de HD de bajo flujo. El HR: para mortalidad total fue 0,95 IC:95% (0,75-1,20) y los objetivos secundarios fueron incidencia de eventos cardiovasculares fatales y no fatales con un HR:1,07 IC:95% (0,83-1,39), no obteniendo diferencias significativas entre los dos grupos, sin embargo análisis post hoc ajustado por aporte de volumen convectivo dando > 22 litros/sesión, tuvo una baja mortalidad comparada con el grupo de HD de bajo flujo con un HR:0,62 IC: 95%:(0,41-0,83)(38).

El estudio CONTRAST tuvo un seguimiento a 3.04 años y el objetivo del volumen convectivo deseado fue de 24 litros/sesión y el alcanzado fue de 20.7 litros/sesión promedio, sin adecuado poder para hallar la diferencia planteada.

Otro ensayo clínico aleatorizado abierto multi céntrico, con aleatorización 1:1 fue el estudio turco (TURKISH HDF STUDY), llevado a cabo entre enero de 2007 y marzo de 2008 en 10 centro de hemodiálisis del sur y sur oeste de Turkia, aleatorizado 391 pacientes al brazo de HD-HF y 391 pacientes al brazo de HV-HDF(39).

El objetivo fue comparar los efectos de HV-HDF post dilucional vs HD convencional de alto flujo. El resultado primario fue un compuesto de mortalidad por todas las causas y enfermedad cardiovascular no fatal que incluyó infarto de miocardio, revascularización coronaria y angina de pecho que requirieron hospitalización. El HR alcanzado para este objetivo fue: 0,82 IC: 95%(0.59-1.16).

El objetivo secundario fue mortalidad cardiovascular y el HR: 0,72 IC: 95%(0.45-1.13), ambos objetivos no encontraron diferencias entre los 2 tipos de tratamiento hemodialítico, con un seguimiento de 1.8 años y el volumen de sustitución aportado promedio fue >17 litros por sesión. Al agrupar los pacientes de HV-HDF, de acuerdo al volumen sustitutivo se evidencio que los que recibieron mayor de 20.5 litros por sesión la mortalidad disminuyó un 46% comprada con HD-HF.HR:0,54 (0,33-0,88)(39).

Una de sus limitaciones fue tasa de eventos menor a la predicha, bajándole el poder estadístico al estudio, incurriendo probablemente en error tipo II.

El estudio catalán sobre la supervivencia de la hemodiafiltración –Online (ESHOL), fue un ensayo clínico controlado, aleatorizado, no enmascarado, en 27 centros de Cataluña, con un seguimiento de 1.9 años, 450 pacientes al brazo de HD-HF y 456 al brazo de HV-HDF, para observar supervivencia a tres años del 80% en el grupo experimental vs 70% en el grupo de HD-HF o convencional. No hubo análisis por intención de tratamiento y el resultado principal a valorar fue mortalidad total por cualquier causa. El volumen de sustitución aprobado fue > de 18 litros, y el alcanzado realmente fue de 22.9 a 23.9 litros por sesión promedio, obteniendo una Razón de tasas (HR):0,7 (0,53-0,92), sugiriendo una reducción del 30% de mortalidad a favor de la HV-HDF.

Sin embargo el grupo de HD-HF presentaba edad mayor, alta proporción de diabéticos, mayor índice de Charlson, al igual que pacientes con catéter, generando alto riesgo de sesgos y poca validez, al igual no hubo un análisis por intención de tratamiento, si no por protocolo, con una pérdida del 39% antes de completar el estudio(17).

Otro de los ensayos clínicos publicados es el estudio francés (FRENCHIE Study), que evaluó la HD-HF vs HV-HDF en el paciente adulto mayor, el objetivo principal fue comparar estos 2 tipos de terapias en términos de tolerancia intra dialítica en mayores de 65 años con ERC terminal o 5D. Los objetivos secundarios fueron auto percepción de calidad de vida, bio marcadores de riesgo cardiovascular, morbilidad y mortalidad. Este estudio se llevó a cabo entre mayo de 2005 y mayo de 2011, en 32 centros de Francia, con un seguimiento de 1.64 años, obteniendo un HR: 0,83 IC: 95% [0,43 – 1,60] para volúmenes convectivos alcanzados entre 19 y 23 litros por sesión y para volúmenes > 23 litros la Razón de tasas fue de 0,86 [0,46 – 1,63], significando no diferencias entre los dos tipos de terapias(40).

De otro lado al revisar la efectividad de las terapias sobre marcadores bioquímicos de riesgo cardiovascular, la HV-HDF fue más efectiva en reducir la B2-microglobulina a lo largo del seguimiento, al igual que menos concentración pre-diálisis con una $p < 0.01$ y < 0.0001 respectivamente. El Fosforo un marcador de riesgo de calcificación vascular fue menor en la terapia de HV-HDF al final del estudio con una $p = 0.03$, estadísticamente significativa.

Si bien este es un estudio multi céntrico, aleatorizado, no fue enmascarado, generando sesgo de selección, además hay un alto porcentaje de pacientes con acceso vascular tipo fistula en el grupo de HV-HDF, en comparación con HD-HF, que podría impactar los resultados debido a mejor dializancia con un acceso vascular óptimo, considerándose plausible un variable confusora.

Con respecto a la hospitalización por todas las causas en pacientes que padecen ERC, las cardiovasculares y las infecciones, siguen siendo las principales patologías de admisión hospitalaria. Para el 2016 datos americanos reportan tasas de 568 hospitalizados por cada 1000 pacientes año, contrastando con 229 hospitalizados por cada 1000 pacientes –año a riesgo de la población que no presenta ERC(41). Al igual

los pacientes con ERC en diálisis son hospitalizados en promedio 2 veces por año, lo que significa un costo cerca del 40% de todos los gastos de los pacientes en diálisis(42).

Un estudio de cohortes retrospectivo canadiense, usando base de datos administrativos de salud desde enero de 2005 a marzo de 2014, encontró que, de 38.369 pacientes en diálisis, hubo 112.374 hospitalizaciones, de las cuales 11.5% se relacionaron con infecciones y de los factores asociados al riesgo de infección fue la raza indígena HR:1,30 (1,11-1,53)). La tasa de hospitalización encontrada por año por paciente fue de 1.1 a 1.4(43), inferior a la de Estados Unidos y mayor a lo encontrado en el estudio DOPPS (Dyalisis Outcome and practice Study) de 0.99 por paciente por año(44).

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), la calidad de vida se define como “ la percepción del individuo sobre su posición en la vida dentro del contexto cultural y el sistema de valores en el que vive y con respecto a sus metas, expectativas, normas y preocupaciones”(11). Hay pocos ensayos clínicos comparando la HD-HF vs la HV-HDF en el impacto sobre la Calidad de vida relacionada con la salud en la última década. En el 2015 Karkar et al. En Arabia Saudí, realiza un estudio mono céntrico de 72 pacientes con seguimiento a 2 años, 36 asignados a HD-HF y 36 a HV-HDF , encontrando mayor nivel de satisfacción en el grupo HV-HDF , con menores calambres, menor número de hipotensión, mejoría del estado de ánimo en general,(94±9 vs 28±16) mejor desempeño social (82.9 ± 9 vs 15 ±8) y sexual (57 ± 10 vs. 5 ± 5)(45). Sin embargo debe tomarse con precaución los resultados, debido a una muestra muy pequeña en un solo centro, pacientes con una carga de enfermedad previa bajo otro tratamiento (HD-bajo flujo), el cuestionario fue auto administrado bajo la supervisión de enfermería, generando que los pacientes puedan declarar sus síntomas o sentimientos de forma insuficiente o excesiva, que puede conducir a sesgo de mala clasificación, lo que implica poca validez externa al igual, no hubo enmascaramiento aumentando el riesgo de sesgos.

Del estudio CONTRAST (Convective Transport Study), la calidad de vida fue valorada con el cuestionario de calidad de vida de la enfermedad renal, forma corta KDQOL (Kidney Disease Quality of Life—Short Form). Los resultados no arrojaron diferencias

significativas en la calidad de vida relacionada con la salud al comparar los dos tipos de terapia, afectándose por igual a medida que es mayor el tiempo en hemodiálisis.

El estudio Ingles realizado en 82 pacientes de 2 centros de diálisis, 41 pacientes asignados a cada grupo, fue aleatorizado 1:1 cruzado controlado enmascarado para el paciente, a recibir 8 semanas de HD-HF. Seguido inmediatamente por 8 semanas de HV-HDF e inversamente. La medición de calidad de vida se realizó con el KDQOL-SF, no encontrando diferencias significativas en el resumen del componente físico ni en el resumen del componente mental después de 8 semanas de cada tratamiento. Si bien es un estudio bien diseñado, sigue siendo mono céntrico, los pacientes no alcanzaron el volumen de sustitución adecuado de ≥ 23 litros por sesión y el tiempo de duración a la exposición de la HV-HDF fue muy corta para obtener resultados en una patología crónica y de larga instauración(46).

En conclusión, la HV-HDF representa un cambio de abordaje terapéutico para la ERC terminal, sugiriendo que la dosis convectiva de ≥ 23 litros/1.73m² SC, por sesión, en modo post dilución, reduce la mortalidad cerca del 30%, e impacta la calidad de vida de los pacientes.

4. MARCO TEÓRICO

La ERC es un término, que podría estar dentro de lo catalogado como síndrome, debido a su compromiso multi sistémico y su gran variedad de etiologías que la pueden desencadenar, caracterizado por daño renal, debido a múltiples patologías, el cual es considerada como un problema de salud pública, dado no solo por su creciente prevalencia, sino también por el impacto en la calidad de vida del paciente y de su familia, su alta morbi-mortalidad a pesar de los esfuerzos en mejorar la calidad del tratamiento, y el alto costo derivado de la atención de su tratamiento y sus complicaciones clínicas(1).

Se define entonces, como toda anomalía funcional o estructural renal de más de 3 meses de duración, generalmente irreversible, para diferenciarlo del componente agudo, considerándose que la verdadera falla renal crónica comienza con tasa de filtración glomerular por debajo de 60 ml/min/1,73m²sc, significando un 50 % de pérdida de la función estimada para 120ml/min como normal, asociada a otro marcador importante como la aparición de albuminuria(47).

Figura 1. Clasificación de la Enfermedad renal crónica según filtrado glomerular y albuminuria

KDIGO 2012			Albuminuria		
			Categorías, descripción y rangos		
Filtrado glomerular Categorías, descripción y rangos (ml/min/1,73 m ²)			A1	A2	A3
			Normal a ligeramente elevada < 30 mg/g ^a	Moderadamente elevada 30-300 mg/g ^a	Gravemente elevada > 300 mg/g ^a
G1	Normal o elevado	≥ 90			
G2	Ligeramente disminuido	60-89			
G3a	Ligera a moderadamente disminuido	45-59			
G3b	Moderada a gravemente disminuido	30-44			
G4	Gravemente disminuido	15-29			
G5	Fallo renal	< 15			

Modificado con permiso(Manuel Gorostidi et al.Documento de la S.E.N.sobre guías KDIGO)(48).

La aceptación del modelo conceptual clínico, para la ERC, propuesto por la National Kidney Foundation en Disease Outcome Quality Initiative en 2002 y modificada por la Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) en 2004, fig (1), ha permitido tener un punto de referencia para entendimiento de la enfermedad renal(21).

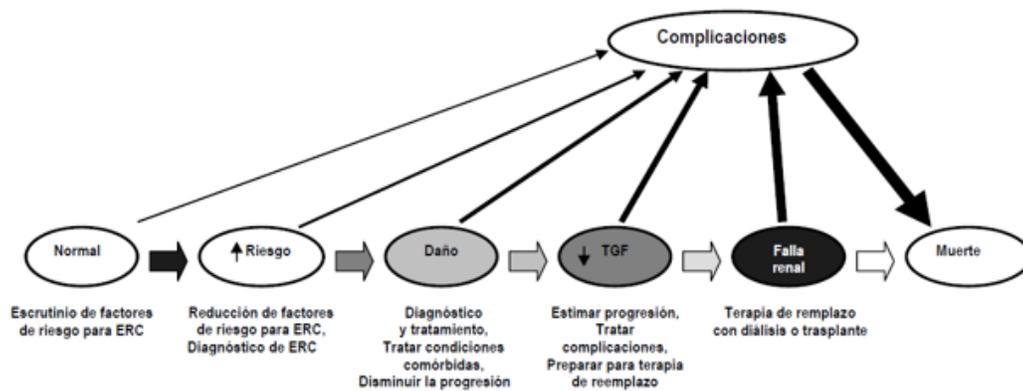


Figura 2. Modelo conceptual de la Enfermedad Renal Crónica

Modificado con permiso (KDOQI. Ame J. Kidney Dis 2002;39: s1-s246).

Este esquema basado sobre diferentes tipos de factores de riesgo, que pueden ser uno en el desarrollo y otro en la progresión de la enfermedad renal, origina el concepto de factores de riesgos modificables y no modificables y factores iniciadores y de progresión. Dentro de los no modificables, también llamados factores de susceptibilidad, al daño renal, podemos citar el envejecimiento, historia de enfermedad renal crónica en la familia, baja masa nefronal, bajo peso al nacer, la raza, género, bajos ingresos económicos, baja educación y susceptibilidad genética. Las elipses blancas representan los factores de riesgo o las consecuencias de la enfermedad como muerte, y las sombreadas son las etapas de progresión de la enfermedad renal. Las flechas delgadas apuntan a las complicaciones que se presentan durante la ERC, como anemia, desnutrición, enfermedad óseo metabólico,

trastorno ácido básico, enfermedad cardiovascular y pulmonar, que en últimas se traduce en muerte. Además, plantea las intervenciones preventivas a realizarse en pacientes con factores de riesgo como toma de pruebas de función renal, controlar y reducir dichos factores ya establecidos como diabetes e hipertensión arterial, determinar la progresión de la ERC y manejar las complicaciones y preparar al paciente para terapia dialítica crónica o trasplante renal.

Los factores iniciadores que generan directamente el daño renal, pueden resumirse en enfermedades auto inmunes dentro de las cuales la principal es el lupus eritematoso sistémico, que afecta principalmente al género femenino, infecciones sistémicas, infecciones urinarias, litiasis renal, obstrucción de vías urinarias bajas, fármacos neurotóxicos, principalmente AINES, y no menos en la era intervencionista, los medios de contraste, hipertensión arterial, y diabetes(49).

Los factores de progresión, significando aquellas patologías que empeoran el daño renal y aceleran el deterioro de función renal se pueden describir como sigue: proteinuria persistente, generalmente mayor a un gramo que genera inflamación intersticial, hipertensión arterial mal controlada, diabetes mal controlada, con hemoglobinas glicosiladas mayor a 8%, tabaquismo, dislipidemia, anemia, enfermedad cardiovascular asociada, una de las principales etiologías de muerte prematura en pacientes con enfermedad renal crónica, y la obesidad(49). Sin embargo este modelo está basado en estudios observacionales, donde es difícil determinar el impacto de diferentes variables y sus mecanismos de daño sobre la función renal.

En el modelo anterior, se materializa la historia natural de la enfermedad renal, permitiendo haber generado conciencia sobre el problema de la enfermedad renal crónica, sin embargo hace falta un modelo mucho más amplio como lo planteado por el ministerio de salud del salvador, donde además agregan determinantes sociales como inequidad en la atención en salud, factores de exposición ocupacional en los campesinos, factores ambientales generados por la contaminación ambiental, cambio climático, y sedentarismo(50).

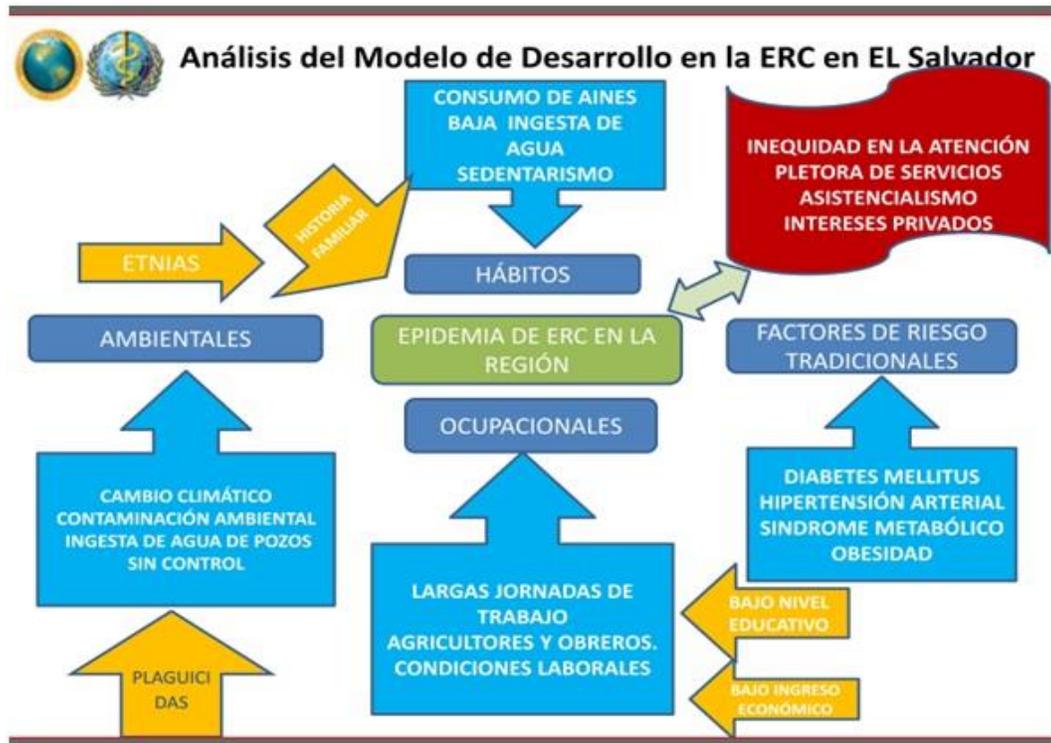


Figura 3. Modelo de historia natural de la enfermedad. con permiso Ministerio de Salud del Salvador(51).

Un tópico no menos importante en los desenlaces fuertes en ERC, similar a la anemia, diabetes, hipertensión y demás, son los determinantes sociales definidos por la OMS como “las circunstancias en que las personas nacen, crecen, viven, trabajan y envejecen, incluido el sistema de salud”(52).

Desde el 2006 , con la creación del día mundial sobre el riñón se ha empezado a mirar la enfermedad renal, no solamente como un problema netamente biológico, si no que implica un riesgo social y que además dentro de los factores de riesgo para desarrollar enfermedad renal crónica y malos resultados clínicos en diálisis, está las condiciones sociales, la segregación racial, las inequidades, la pobreza, como se ha demostrado en diferentes estudios mundiales, uno de ellos llevado a cabo en Estados Unidos a partir de los registros de enfermedad renal crónica terminal entre el 2000 a 2008,

donde se evidencia que los pacientes de raza negra que viven en zonas marginales y con bajos ingresos tienen mayor mortalidad en diálisis que los demás pacientes.(53). Al igual utilizando el registro australiano (ANZDATA) de 2000 a 2009 de pacientes que ingresaron a terapia dialítica y cruzándolo con algunos determinantes sociales, se evidencio una tasa de incidencia del 27% mayor en pacientes de bajos ingresos, zonas marginales y áreas geográficas lejanas, al igual que su principal causa de compromiso renal fue nefropatía diabética(54).

Referente a la raza y etnia se ha documentado que son 2 constructos con muy poca o nula bases biológica o genéticas por lo que son clara mente determinantes sociales(55), pero influenciadas por aspectos sociales, económicas y políticas de las sociedades(56). En Estados Unidos el departamento de salud y servicios humanos plantea 5 dominios claves como determinantes sociales en salud: estabilidad económica, educación, contexto social y comunitario, vecindario y entorno construido, atención médica y salud(57).

Estabilidad económica:

La inestabilidad económica puede generar inseguridad alimentaria definida como la falta de ingesta de alimentos adecuados en cantidad y calidad para todos los miembros del hogar generando un factor de riesgo para control de la diabetes y ERC(58).

Así mismo, la tenencia y la calidad de la vivienda son condicionantes críticos para la salud y la atención médica. En una cohorte de pacientes con ERC grado 3-5 no en diálisis, de San Francisco (E.U), seguidos con un promedio de 6,6 años, se evidenció un tasa de incidencia para enfermedad renal terminal o trasplante de 10.9% para pacientes sin vivienda vs 7.4% para pacientes con vivienda propia, ajustado por edad, sexo, raza y TFG(59)

Educación:

Diferentes estudios han evidenciado que la educación de los individuos puede impactar su estado de salud, la progresión de la enfermedad, al influir en los

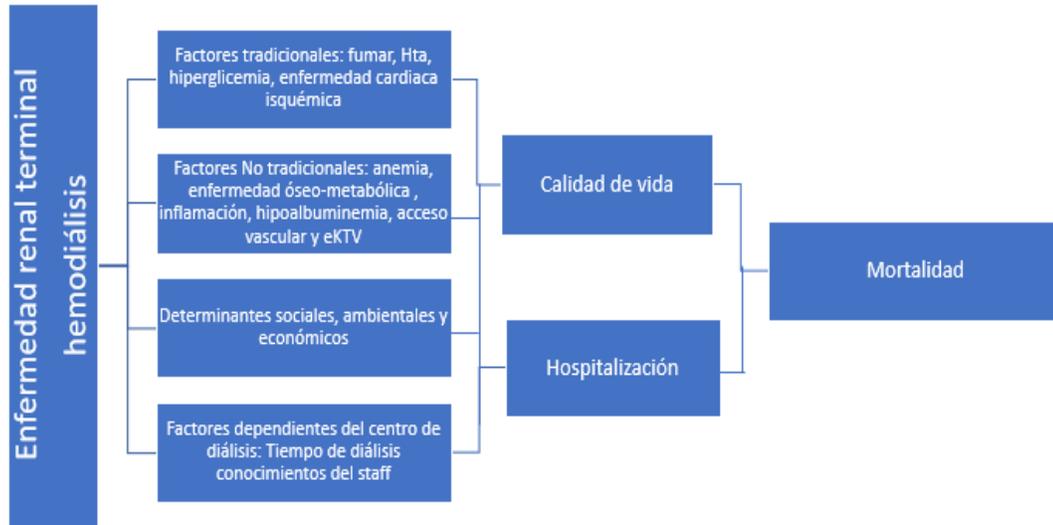
comportamientos de estilo de vida, facilidad o retraso en su seguridad social que genera acceso a servicios de salud principalmente la atención médica(60),(61).

El estudio HELIUS (Cross-sectional analysis of baseline data from the Healthy Life in an Urban Setting) evaluó 21.433 adultos de 18 a 70 años que Vivian en Amsterdam, Holanda, respecto a severidad de ERC y niveles educativos y ocupacionales evidenciando después de ajustar por sexo y edad que los niveles bajos y medios de educación se asoció con un OR: 2,1 IC: 95% (1,37-2,95) y OR: 1,55 IC: 95% (1,03-2,34) respectivamente(62).

Por lo anterior la enfermedad renal debe enfocarse dentro del modelo multi-causal, teniendo como base varios determinantes tanto biológicos como sociales, que son fundamentales para entender la carga que genera la enfermedad renal. Este modelo permite entender que los diferentes factores de riesgo pueden actuar simultánea o secuencialmente para aumentar la expresión o la progresión de la enfermedad renal.

Los pacientes con ERC terminal requieren un tratamiento dialítico, en el cual se ha avanzado enormemente en la última década, sin embargo, la mortalidad a 5 años es más del 50%, por lo que este grupo de pacientes que ha alcanzado a llegar a el grado 5 de la enfermedad renal, necesita un modelo conceptual que nos permita entender la causalidad de la alta morbi-mortalidad y desarrollar propuestas de intervención en Colombia.

Figura 4. Modelo hospitalización-mortalidad en enfermedad renal crónica terminal.



Modificado con permiso. Spiegel B. et al, Dialysis Practices That Distinguish Facilities with Below-versus Above-Expected Mortality. Clin J Am Soc Nephrol 5: 2024–2033, 2010

De los diferentes tipos de variables en enfermedad renal crónica en hemodiálisis, que aumentan la morbi mortalidad e impactan la calidad de vida negativamente, tendremos en cuenta las siguientes:

1-KT/V: un indicador de la dosis de hemodiálisis, que combina la dializancia del filtro con el tiempo sobre el volumen de distribución de la urea, se conoce que está asociada a sobrevida si se alcanza un valor de 1,2 y máximo de 1,4 principalmente en mujeres(63), sin tener impacto si se alcanza valores mayores, lo cual es controvertido dependiendo del tipo de análisis estadístico que se realice, llegando a predecir que por cada incremento de 0.1 U, se puede aumentar la sobrevida media de 3.5%(64),

2-Acceso Vascular: es en definitivo un punto clave en la atención del paciente con ERC terminal, sin él, el paciente no puede recibir un tratamiento hemodialítico, sin embargo se sabe que la calidad de vida y el impacto sobre morbi-mortalidad, en hemodiálisis está directamente relacionado con el tipo de acceso vascular(65),

3-Hemoglobina: la anemia definida por niveles de hemoglobina < 10gr/dl, para pacientes en diálisis, es una complicación muy común debido a la multi causalidad presente en este tipo de enfermos, comenzando por el déficit de hierro y la no producción de eritropoyetina de las células intersticiales peri tubulares, la cual es estimulante de la formación de eritrocitos a nivel de medula ósea(66). Bajos niveles de hemoglobina comprometen la oxigenación tisular y generan impacto negativo sobre la calidad de vida del paciente y agrega morbi-mortalidad principalmente de tipo cardiovascular(67).

Causalidad en Epidemiología:

Para que la causalidad en la investigación en salud se lleve a cabo, al menos tres perspectivas han de tenerse en cuenta:

1-La generación de hipótesis y las pruebas de la hipótesis.

2-La veracidad de la prueba que se necesita para tener en cuenta un agente como causa de la enfermedad (justificación de la acción)

3-Como se relaciona la causa y efecto(68).

La atención médica y la investigación debe ser basada en evidencia, sin embargo, es cada vez más costosa, lo que puede generar retraso en toma de decisiones en políticas de atención en salud, además de que la salud debe competir en cuanto a recursos, con otras necesidades básicas sociales como educación, vivienda, servicios públicos, al igual la cobertura universal en salud en nuestro país requiere de argumentos fuertes y convincentes para su adopción y éxito.

Si bien los diseños experimentales se consideran los de mayor eficacia en validez interna bajo condiciones ideales, la validez externa generalmente queda por verificar, por lo tanto los diseños cuasi-experimentales tienen una validez externa más fuerte, agregando en la cadena de valor de la investigación un mundo real de la práctica clínica(69).

Estudios cuasi-experimentales:

Este tipo de estudios se pueden considerar como estrategias metodológicas que permiten valorar el impacto de una intervención, en función del tiempo, a sujetos sometidos a una terapia sin aleatorización dada por un procedimiento riguroso estadístico(70). Sin embargo Los pilares de los cuasi experimentos según Waddington,(71) claves para admitirlos como si fueran aleatorizados son:

- (1) Que la asignación a la intervención versus ninguna intervención, o asignación a diferentes intervenciones es 'exógeno', significando verdadera independencia del resultado de interés.
- (2) Que dicha independencia es tanto para factores confusores conocidos como desconocidos.

La inferencia causal en estudios experimentales, cuasi-experimentales y observacionales, se construye a partir del modelo de resultados potenciales, que requiere que se cumpla el supuesto de valor de tratamiento de una unidad estable la cual es expuesta al tratamiento de interés, independientemente del mecanismo utilizado para asignar el tratamiento e independiente de los tratamientos que reciben otras unidades(72). Los supuestos clave de los estudios cuasi-experimentales incluyen los de exogeneidad y mono tonicidad en Variables instrumentales, los supuestos de discontinuidad y mono tonicidad en los diseños de Regresión, el supuesto de tendencias paralelas de los diseños de Diferencia en diferencias y su generalización para diseños de efectos fijos(73). La mejoría de modelos estadísticos actuales ha mejorado la capacidad de probar los supuestos para los diseños de estudios cuasi experimentales.

Una razón importante que podría explicar la escasez de estudios cuasi-experimentales en salud es que dicho contenido generalmente no se enseña en las escuelas de medicina ni en las escuelas de salud pública, ni está descrito en los libros de texto guía epidemiológicos.

La definición de diseño cuasi-experimental depende del enfoque técnico que se le dé, según Shadish y colaboradores desde el punto de vista estadístico se considera “Un experimento en el cual las unidades no están asignadas o condiciones al azar... y la asignación se ha realizado en condiciones de auto-selección... o por medio de la selección de administrador... u otras personas deciden qué personas deben llevar a cabo el tratamiento”(74). Mientras que King y colaboradores desde el punto de vista de ciencias políticas consideran que es “Un estudio observacional con una variable explicativa exógena que el investigador no controla(72).”

Existen diferentes técnicas estadísticas para crear un grupo de comparación válido,

1-El uso de variables instrumentales que permiten disminuir la confusión residual

2-El emparejamiento por puntuación de propensión, método empleado en múltiples estudios observacionales en diálisis.

Los diseños de Variables instrumentales:

Marco Conceptual:

Los diseños de variables instrumentales permiten determinar si uno o múltiples factores externos (instrumentos) pueden estar asociados fuertemente con la exposición o la variable de tratamiento (variable independiente o explicativa) y no con el resultado, al igual debe cumplir el supuesto de exclusión – restricción(75).

Conceptualmente, la externalidad o exogeneidad consiste en que ningún factor que afecte los resultados de interés pudiera tener influencia en la variable instrumental. En el contexto de la estimación de una regresión, la exogeneidad significa que dicha variable no está correlacionada con el término de error, por lo tanto, puede usarse para calcular el efecto causal del tratamiento mejorando la confusión residual.

La estimación de variables instrumentales puede también realizarse con variables de tipo endógeno, sin embargo tiene mayor riesgo de sesgo debido a que se puede presentar causalidad inversa, confusión, y error en la medición(76).

Ahora bien los métodos para estudiar las variables instrumentales están desarrollados principalmente en el contexto de modelos lineales, sin embargo hay métodos similares para el análisis de regresión en modelos no lineales (por ejemplo, log, logit, probit) (77).

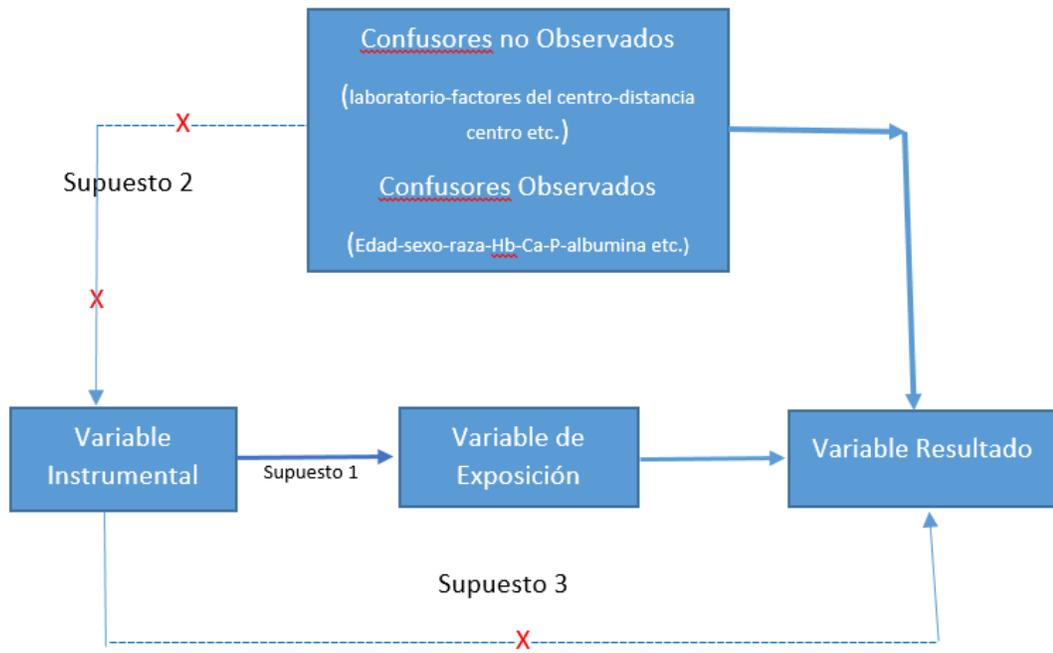
Supuestos e interpretaciones subyacentes:

Lousdal que pertenece al departamento de salud pública de la universidad de Aarhus en Dinamarca anota que se deben cumplir por lo menos tres condiciones para que la estimación de variables instrumentales pueda identificar efectos causales.

1- los instrumentos deben explicar una variación suficiente en la variable independiente endógena. (Supuesto de relevancia).

2-Los instrumentos afectan causalmente el resultado solo a través de la variable explicativa endógena. (Supuesto restricción-exclusión).

3-la variable instrumental afecta todas las personas de la misma manera (supuesto de mono tonicidad(78)).



Adaptado Kidney International (2019) 96, 450–459; <https://doi.org/10.1016/j.kint.2019.03.007>

Figura 5. Modelo de variable instrumental

5. OBJETIVOS

5.1. General

Comparar el riesgo de mortalidad y la tasa de hospitalización, en pacientes con edad mayor o igual a 18 años con enfermedad renal crónica terminal en tratamiento con dos tipos terapias hemodialíticas (HF-HD o HV-HDF) atendidos en 28 centros renales colombianos durante el periodo del 1 de junio de 2016 hasta 30 de junio de 2018.

5.2. Específicos

- (1) **Describir** las Características sociodemográficas de pacientes prevalentes en hemodiálisis de 28 centros renales, mayores de edad, sometidos a HD-HF y HV-HDF post dilucional seguidos de junio de 2016 hasta junio de 2018.
- (2) **Cuantificar la tasa de** hospitalización de los pacientes en hemodiálisis según el tipo de terapia hemodialítica (HD-HF o HV-HDF), con un periodo de seguimiento de 2 años en 28 unidades renales de Colombia.
- (3) **Estimar y comparar el riesgo de** mortalidad de acuerdo con cada terapia hemodialítica (HD-HF o HV-HDF) de pacientes prevalentes en hemodiálisis, en un periodo de 2 años en 28 centros renales colombianos.

6. HIPÓTESIS

Hipótesis Nula: La mortalidad y hospitalización, son iguales en los pacientes con ERC terminal tratados con HD-HF o HV-HDF.

Hipótesis Alternativa: La mortalidad y hospitalización, es diferente en los pacientes con ERC terminal tratados con HD-HF o HV-HDF.

7. MÉTODOS

7.1. Diseño de Estudio

Se realizó un estudio no-aleatorizado cuasi experimental longitudinal de cohorte fija retrospectivo, para comparar las diferencias entre las terapias hemodialíticas HD-HF y HV-HDF postdilucional, en pacientes colombianos con ERC terminal respecto al desenlace de hospitalización y mortalidad a los 2 años de seguimiento en pacientes prevalentes en hemodiálisis.

La intervención a evaluar fue el tipo de terapia hemodialítica prescrita a los pacientes cuya asignación se realizó teniendo en cuenta disponibilidad de cupo en el centro de diálisis y en concertación con el paciente y el nefrólogo tratante.

Se evaluó el diseño de cohortes, evidenciando que su principal característica está centrado en valorar la incidencia en un grupo de individuos expuestos a factores de riesgo, libres de padecer un evento o enfermedad al comienzo del estudio y determinar la ocurrencia de dicho evento en individuos expuesto y no expuestos a través del tiempo, comparando las incidencias(79).

En nuestro estudio se evaluó el uso de una nueva tecnología (**hemodiafiltración de alto volumen postdilucional**) (HV-HDF) en el tratamiento de pacientes que padecen ERC terminal en el mundo real, el cual no fue aleatorizado. Con el fin de comparar los resultados entre los dos tipos de terapias, ofreciendo mayor validez externa, se consideró un modelo cuasi-experimental.

Debido a la falta de aleatorización en cada grupo, lo que genera alto riesgo de sesgo de selección y variables confusoras, se utilizó el método del propensity score matching (probabilidad de que un paciente reciba un tratamiento de acuerdo a sus características basales)(80). Se calculó el puntaje de propensión para cada paciente usando un modelo de regresión logística según covariables de interés. Posteriormente, se buscó emparejar 1:1 según los puntajes de propensión obtenidos, utilizando el paciente vecino que más coincida con sus características, sin reemplazo.

7.2. Descripción de la asignación al tipo de tratamiento

La asignación de los pacientes a las unidades renales depende del convenio o contrato que tenga el asegurador y la IPS (Fresenius) que presta el servicio de diálisis. Posteriormente, la EPS (entidad promotora de salud), que generalmente ha captado al paciente por urgencias de una clínica y en muy pocas veces por consulta externa, envía correo a Fresenius para solicitar asignación de cupo en el centro de diálisis. Luego, se verifican los nombres, número de identificación, tipo de asegurador, años de aseguramiento, teléfonos de contacto para llamar a consulta.

Luego, el paciente y familiar son citados y entrevistados al llegar a la unidad renal con la trabajadora social, evaluando sus condiciones sociales, educación, ocupación, capacidad laboral, características de la vivienda, ingreso familiar. Se les informa y se leen sus derechos y deberes del paciente, posteriormente pasa con el médico nefrólogo para realizar historia clínica, toma de examen de laboratorio de ingreso, valoración de sus antecedentes comorbidos, su medicación y su condición clínica y se prescribe en el sistema (EuClid) el tipo de terapia dialítica en concertación con el paciente, hemodiálisis o diálisis peritoneal.

La asignación de turno es a conveniencia con el paciente dependiendo de su movilidad, y si es de área rural o urbana, protocolo que se hace a todo paciente al ingreso en las unidades renales de Fresenius Medical Care Colombia. Si el paciente es apto para hemodiálisis se asigna la máquina que esté disponible, teniendo en cuenta lo anotado anteriormente sobre su movilidad y área de vivienda, si tiene fístula y se cuenta con la tecnología se asigna a Hemodiafiltración de alto volumen post dilucional, tanto a pacientes incidentes como prevalentes en diálisis.

7.3. Área de estudio

Este estudio se realizó en 28 centros renales que hacen parte de Fresenius Medical Care, Colombia, compañía dedicada a la prestación del servicio dialítico crónico.

7.4. Población y muestra

En Colombia según la cuenta de alto costo, el número de personas activas en hemodiálisis para el año 2016 fue de 21.065 pacientes, de los cuales cerca del 44% se hemodializan con Fresenius Medical Care (FME). Los pacientes elegibles con ERC terminal atendidos por Fresenius Medical Care Colombia a junio de 2016 eran 9256 pacientes, 2528 en diálisis peritoneal y 6654 en hemodiálisis, de los cuales 1221 estaban en HV-HDF y 5433 en HD-HF.

Por lo tanto, la población consta de todos los pacientes mayores de 18 años, prevalentes en hemodiálisis a junio de 2016, a quienes se les realizó este tipo de tratamiento (hemodiálisis: HV-HDF o HD-HF) en los 28 centros renales de Fresenius Medical Care Colombia.

7.5. Criterios de Selección

En toda la población, se verificaron los criterios de selección descritos a continuación:

7.5.1. Criterios de inclusión

- (1) Pacientes con edad Mayor o igual a 18 años con un tiempo de terapia hemodialítica ≥ 90 días.
- (2) Pacientes con HV-HDF: tiempo mínimo de tratamiento de 3 meses antes del inicio de la cohorte y haber alcanzado un volumen de sustitución ≥ 23 litros/sesión.
- (3) Tener acceso vascular tipo fistula arterio-venosa para recibir su tratamiento.

7.5.2. Criterios de Exclusión

- (1) Pacientes con cáncer activo, o recibiendo quimioterapia o radioterapia, trasplantado con pérdida de injerto previamente al ingreso a la cohorte.
- (2) Paciente que hubiese recibido tratamiento con diálisis peritoneal previamente al ingreso a la cohorte.
- (3) Pacientes que durante el seguimiento hayan cambiado de terapia hemodialítica diferente al criterio de inclusión al inicio de la cohorte.
- (4) Realizar tratamiento hemodialítica por catéter temporal o tunelizado.
- (5) Recibir menos del 90% de las terapias asignadas por mes en cada modalidad de tratamiento tres meses antes de la creación de la cohorte.
- (6) Recibir menos de 240 minutos de duración por sesión de terapia en el los últimos tres meses previo al ingreso a la cohorte.

7.6. Tamaño de muestra

Teniendo en cuenta estudios aleatorizados previos, el tamaño de la muestra se calculó con un nivel de confianza del 95% y un poder estadístico del 80% para detectar el efecto del tipo de terapia (HD-HF VS HV-HDF) en el tiempo de mortalidad del paciente. El tamaño de la muestra se estimó para encontrar un HR: 0.50, asumiendo que en el grupo control HD-HF el porcentaje de mortalidad es del 13.8%, de acuerdo a los datos reportado en la cohorte de RUMANIA(81). Finalmente, se requieren un total de al menos 66 eventos en 624 pacientes divididos entre los dos tipos de terapia, es decir, 312 pacientes en HD-HF y 312 EN HV-HDF

Tabla 2. Cálculo de Tamaño de muestra

```
. power logrank 0.862, hratio(0.50) schoenfeld
```

Estimated sample sizes for two-sample comparison of survivor functions

Log-rank test, Schoenfeld method

Ho: $\ln(\text{HR}) = 0$ versus Ha: $\ln(\text{HR}) \neq 0$

Study parameters:

```
alpha = 0.0500
power = 0.8000
delta = -0.6931 (log hazard-ratio)
hratio = 0.5000
```

Censoring:

```
s1 = 0.8620
s2 = 0.9284
Pr_E = 0.1048
```

Estimated number of events and sample sizes:

```
E = 66
N = 624
N per group = 312
```

7.7. Variables

Se definió como variables de resultado la mortalidad y la hospitalización, y como variable exposición el tipo de terapia hemodialítica (HV-HDF o HD-HF).

Como variables independientes, se consideraron variables sociodemográficas y clínicas, las cuales se describen a continuación en la siguiente tabla.

Tabla 3. Definición operacional de las variables

Objetivo por evaluar	Variable	Definición operacional	Tipo de variable	Valores posibles	Fuente de datos
	Resultado				
General	Fallecido	Estado del paciente al egreso	Categórica nominal	0 = Vivo 1= Muerto	EuCliD
General	Hospitalización	¿El paciente estuvo hospitalizado?	Categórica nominal	0 = No 1= Si	EuCliD
	Exposición				
General	TRR	Tipo de terapia hemodialítica	Categórica nominal	0 = HD-HF 1 = HV-HDF	EuCliD
	Variables independientes				
Específico	Edad	Edad del paciente en años cumplidos	Cuantitativa continua	40, 41, ... n años	EuCliD
Específico	Sexo	Sexo del paciente	Categórica nominal	1=Masculino 0=Femenino	EuCliD
Específico	Zona	Zona geográfica a la que pertenece el centro de diálisis	Categórica nominal	0=centro 1=Norte 2=Sur-occidente 888 no dato 999 no aplica	EuCliD
Específico	Vivienda		Categórica nominal	1=urbana 2=rural 888 no dato 999 no aplica	EuCliD
Específico	Afiliación	Subsidiado/contributivo régimen especial	Categórico nominal	1=contributivo 2=subsidiado 3=régimen especial 888 no dato 999 no aplica	EuCliD
Específico	Raza	Etnia	Categórico nominal	1=sin pertenencia 2=indígena 3=afro descendiente 4=otros 888 no dato 999 no aplica	EuCliD

Objetivo por evaluar	Variable	Definición operacional	Tipo de variable	Valores posibles	Fuente de datos
Específico	Educación	Nivel de escolaridad alcanzada	nominal	1-primaria 2-secundaria 3-universidad 3- maestría 4-doctorado 888 no dato 999 no aplica	EuCliD
Específico	Comorbilidades	Patología diagnosticada al ingreso del paciente	Categórica nominal	1-Cáncer inactivo 2-Cardiovascular 3-Enf. Endocrinas 4-Enf. Neurológicas 5-Enf. Pulmonar 6-Infecciones 7-Hipertensión arterial 8-Diabetes mellitus 9-Otras patologías 0-no tiene la enfermedad 1-tiene la enfermedad	EuCliD
General	Fecha Fallecimiento	Fecha de fallecimiento del paciente	Fecha	Dd/mm/aaaa	EuCliD
General	CausalCD10FallecimientoDescr	Causa de fallecimiento del paciente	Categórica nominal polinómica	1-Cáncer 2-Cardiovasculares 3-Endocrinas 4-Neurológicas 5-Infecciosas 6-Pulmonares 7-Otras patologías	EuCliD
General	Num_hosp	Número de hospitalizaciones del paciente	Cuantitativa discreta	Valores enteros positivos	EuCliD
General	Días hosp	Duración de la hospitalización del paciente	Cuantitativa discreta	Días	EuCliD
Específico	Hemoglobina	Gramos de hemoglobina /dl	Cuantitativa continua	5,6,7,8,9,10,11,12,...n gr/dl 888 no dato 999 no aplica	EuCliD
Específico	Fosforo	Miligramos/dl	Cuantitativa continua	1,2,3,4,5,6,7,8,9,...n mg/dl	EuCliD

Objetivo por evaluar	Variable	Definición operacional	Tipo de variable	Valores posibles	Fuente de datos
				888 no dato 999 no aplica	
Específico	PTHi (hormona Paratiroidea)	Pico gramos/ml	Cuantitativa continua	10,20,30,40,50,60,70,80,90,100,200,300,...n pg/dl 888 no dato 999 no aplica	EuCliD
Específico	Albumina	Gramos/dl	Cuantitativa continua	2,3,4,5,6,...n g/dl 888 no dato 999 no aplica	EuCliD
Específico	Kt/v	Tiempo/ml	continua	0.1,0.2,0.3.....1, 1.2, 1.3.....5.0	EuCliD
Específico	Flujo sanguíneo	Mililitros/minuto	Cuantitativa continua	100,200,300,400,500...n mg/dl	EuCliD
Específico	Tiempo en meses de hemodiálisis	Número de meses	Cuantitativa discreta	3,4,5,6,7.....n meses	EuCliD
Específico	Volumen de convección	Litros / sesión de hemodiálisis	Cuantitativa continua	18,19,20,21,22...n litros/sesión	EuCliD

7.8. Recolección de información

Se utilizó la base de recolección de datos clínicos **EuCliD (European Clinical Data base de Fresenius Medical Care)**, donde se registra la información de los tratamientos, conductas, resultados clínicos y paraclínicos de todos los pacientes que reciben terapia dialítica en Medio Oriente, Europa y Latino América, cuyo objetivo es el mejoramiento continuo de la calidad de Fresenius Medical Care (82). EuCliD cumple con todas las normas de seguridad y de protección de datos de los pacientes(83).

7.9. Control de calidad de los datos

A partir de la base de datos creada para el estudio, se revisó de manera sistemática (ID, código creado por Fresenius, variables demográficas, variables clínicas y paraclínicas) cada una de las variables para validar la calidad de la información con el fin de identificar inconsistencias y datos faltantes, los cuales fueron verificados por el investigador principal en el sistema de historias clínicas institucional con el fin de recuperar la información faltante. Cada una de las variables fue descrita por medio de tablas de frecuencias simples y bivariadas con el objetivo de identificar valores erróneos e inconsistencias en la información obtenida. La identificación de los valores atípicos en las variables continuas se realizó estudiando la distribución de la variable, evaluando mínimos y máximos.

7.10. Plan de análisis

Todos los análisis fueron realizados en el software estadístico Stata 15.0 (Stata Corp, College Station, Texas, USA) y un p valor menor a 0.05 fue considerado estadísticamente significativo.

7.10.1. Manejo de Datos Faltantes

Para la comparación de los grupos de estudio HD-HF y HV-HDF, se utilizó la metodología propensity score (PS), por lo anterior, los grupos fueron balanceados teniendo en cuenta posibles variables de confusión identificadas previamente en la literatura y en el análisis univariado de los grupos. Sin embargo, en el tiempo T1 de conformación de las cohortes, se encontraron valores faltantes en algunas variables con porcentajes que variaron entre 1.0% y 1.6% (hemoglobina-1.5%, albumina-1.6%, fosforo-1.5%, KTV-1.0% y parato hormona molécula intacta (PTHi)-1.6%). Por lo

anterior, en esos casos, se tomó el valor correspondiente al control realizado a los tres meses posteriores al inicio del seguimiento con el fin de evitar el uso de técnicas de imputación de datos en una cohorte cerrada de pacientes prevalentes en hemodiálisis.

7.10.2. Análisis Exploratorio de Datos y comparación inicial de los grupos.

Los datos fueron resumidos utilizando estadísticos de tendencia central y dispersión, con media \pm desviación estándar o mediana (Rango Intercuartílico-RIQ) de acuerdo con criterios de normalidad. Se utilizó la prueba de Shapiro Wilk para evaluar el ajuste de los datos a la distribución normal. Las variables cualitativas fueron representadas utilizando frecuencias absolutas y porcentajes.

La comparación entre los grupos de estudio se realizó con la prueba U de Mann Whitney o la prueba t para muestras independientes. La prueba Chi-cuadrado se utilizó para la comparación de las variables cualitativas. Para evaluar el desbalance de las posibles variables confusoras, se calcularon las diferencias estandarizadas.

7.10.3. Calculo de las probabilidades de propensión-PS

Debido a que la asignación a los grupos de estudios no se realizó de forma aleatoria y con el fin de garantizar la homogeneidad entre los grupos, se realizó la técnica de PS, la cual fue introducida en 1983 por Rosenbaum y Rubin como una herramienta alternativa en el control de la confusión principalmente en estudios observacionales y se define como la probabilidad condicional de recibir un tratamiento o exposición dado que se tiene un conjunto específico de covariables(84). El método consiste en construir a partir de la cohorte inicial una nueva muestra de parejas de pacientes que tengan valores del "índice de propensión" similares, generando la misma probabilidad que tienen los pacientes de ser asignados a un tratamiento o al otro, para posteriormente aparear por los valores de esta función, creando una muestra balanceada y reduciendo las diferencias entre los grupos.

Con base en lo anterior, se inició la comparación de las características de base de la cohorte y fueron incluidas en el PS aquellas variables que reportaron una diferencia

estandarizada superior a 0.10. Las probabilidades de propensión fueron estimadas utilizando un modelo de regresión logístico utilizando como variable de respuesta el tipo de hemodiálisis recibida (1: HV-HDF “intervenciones” y 0: HDHF “Controles”), utilizando la siguiente expresión

$$pr(Y = 1|X) = \frac{1}{1 + \exp^{-(\beta_0 + \sum_{i=1}^p \beta_i x_i)'}}$$

donde, Y representa el tipo de terapia recibida y $pr(Y = 1|X)$ denota la probabilidad de recibir la terapia HV-HDF condicionada a las variables explicativas X. Adicionalmente, β representan los coeficientes del modelo que muestran la relación existente entre la probabilidad de propensión y la i-ésima variable explicativa cuando asumimos que existen p variables que pueden influenciar el tipo de terapia recibida.

La bondad de ajuste al modelo fue evaluada utilizando para la calibración la prueba de Hosmer-Lemeshow y la capacidad de discriminación por medio del área bajo la curva. Posterior, al cálculo de las probabilidades de propensión, se realizó el método de emparejamiento “matching” utilizando el vecino más cercano con una distancia de calibración del 0.20 de la desviación estándar de las probabilidades estimadas de propensión, con una asignación 1:1 sin reemplazo. Lo anterior fue realizado utilizando el comando *psmatch2*.

Las variables que fueron incluidas en el cálculo de la probabilidad de propensión fueron aquellas que reportaron una diferencia estandarizada >0.10, la cual es una medida de la magnitud del efecto para cuantificar las diferencias entre dos grupos. Este punto de corte es recomendado en la literatura para valorar una diferencia como significativa para el cálculo de las probabilidades de propensión (84).

7.10.4. Análisis de Mortalidad

Se utilizó un modelo de regresión de Cox para evaluar el efecto del tipo de terapia en el riesgo de mortalidad después de realizar el emparejamiento utilizando las probabilidades de propensión. Adicionalmente, para identificar posibles factores de riesgos asociados a la mortalidad, se realizó un análisis univariado y multivariado. Se ingresaron al modelo multivariado aquellas variables que en el univariado reportaron un p valor < 0.20. La selección de variables se realizó utilizando una metodología de selección hacia atrás "Backward", se dejaron en el modelo final aquellas que reportaron un p valor < 0.10. Se evaluó el supuesto de riesgos proporcionales por medio del método gráfico de $\log(T)$ versus $\log(-\log(S(t)))$ y la bondad de ajuste con los residuos de Cox-Snell.

Para evaluar el verdadero efecto del tipo de terapia hemodialítica en el riesgo de mortalidad, se realizaron modelos ajustados por variables demográficas y clínicas. Adicionalmente, con las variables que fueron identificadas como factores de riesgo independientes asociadas con mortalidad, se llevaron a cabo análisis de interacción para evaluar si el efecto de la terapia se modificaba de acuerdo a grupos específicos. Se utilizó el comando `c.grupos##c.variable` en el software Stata, ajustando siempre los errores estándar por la región del paciente. Cuando se encontró que alguna interacción era significativa al 0,05 Se realizaron estimaciones estratificadas para valorar el efecto de la terapia en cada subgrupo de interés.

7.10.5. Análisis de Hospitalización

La variable de resultado fue el número de hospitalizaciones durante el periodo de seguimiento. En todos los casos, se cuantificó el tiempo de exposición, el cual correspondió al tiempo desde el inicio de la cohorte hasta la muerte o hasta la pérdida de seguimiento por cualquier causa (abandono de tratamiento, trasplante, suspensión, entre otros). Posteriormente, se calculó la tasa de hospitalización por

cada 1000 persona-día, utilizando en el numerador el total de hospitalizaciones y en el denominador el total del tiempo de exposición aportado por todos los casos.

El modelo de regresión de Poisson modela la media del número de eventos utilizando la siguiente ecuación bajo el supuesto de equidispersión

$$E(Y_i|x_i) = \exp(\beta_0 + \dots + \beta_p x_{ip}),$$

Cuando esto no se cumple, es posible agregar un término de perturbación ε_i que modela la heterogeneidad de los datos y sigue una distribución gamma, generando lo que se conoce como modelo de regresión binomial negativa, el cual es una mezcla entre la distribución Poisson y Gamma.

$$E(Y_i|x_i) = \exp(\beta_0 + \dots + \beta_p x_{ip} + \varepsilon_i) = \exp(\varepsilon_i)E(Y_i|x_i),$$

Para evaluar el efecto del tipo de hemodiálisis en la tasa de hospitalización, se inició utilizando un modelo de regresión de Poisson. Sin embargo, al estimar el modelo nulo sin variables explicativas, se encontró evidencia de sobre dispersión (varianza>media), lo que implica que no se cumple el supuesto de igualdad entre la media y la varianza (equidispersión) y, por lo tanto, el número de hospitalizaciones no sigue una distribución de Poisson. Por lo anterior, la modelación se realizó utilizando un modelo de regresión binomial negativa, el cual puede ser usado en presencia de sobre dispersión $\text{Var}(Y|x) > E(Y|x)$.

Se realizó un análisis univariado y se ingresaron al modelo multivariado aquellas variables que en el univariado reportaron un p valor<0.20. La selección de variables se realizó utilizando una metodología de selección hacia atrás “*Backward*” utilizando la prueba de razón de verosimilitud (*Likelihood-ratio test*).

Todos los errores estándar de los modelos fueron ajustados de acuerdo al tipo de región del paciente, utilizando el comando vce (cluster) de Stata, con el fin de tener en cuenta la variabilidad atribuida a cada unidad de atención y mejorar la precisión de las estimaciones reportadas.

8. CONSIDERACIONES ÉTICAS

Para realizar esta investigación, se tomaron en cuenta potenciales riesgos que puedan presentar los individuos y se diseñaron las estrategias adecuadas para minimizarlos. El acceso a los datos sólo fue por parte del investigador del estudio y los archivos fueron guardados de forma electrónica con claves para proteger la confidencialidad de estos y la identidad de los participantes se realizó a través del código alfa numérico generado por EuCLiD.

De acuerdo a la resolución 8430 de 1993 y puesto que no se realizó ningún tipo de intervención y solo se revisaron los registros médicos de pacientes en hemodiálisis, este estudio se considera de riesgo mínimo. Este estudio cumple con los principios éticos de respeto, beneficencia y justicia de acuerdo con el informe de Belmont, ajustándose a las normas de investigación en humanos. Adicionalmente, fue aprobado por el Comité de Ética de la Universidad del Valle (Anexo 15.1)

8.1. Potencial Conflicto de interés

Me desempeño como director médico de un centro de diálisis, que pertenece a la red de Unidades renales de fresenius Medical Care Colombia, de donde se extrajeron los datos para el desarrollo de mi tesis, por lo anterior me permito declarar:

- (1) El investigador principal tiene una relación laboral con Fresenius Medical Care.
- (2) Los resultados de mi investigación serán analizados y revisados por la Directora de la Tesis quien no tiene ninguna vinculación con la Entidad anteriormente mencionada.
- (3) Los datos que me suministre la compañía los revisaré directamente con la oficina de Epidemiología de la entidad con el objeto de verificar su veracidad, pero no tendrá ninguna influencia en el diseño, selección de la población,

análisis de los datos, presentación de resultados, ni en ninguna fase del estudio.

- (4) Los resultados obtenidos de este trabajo no hacen parte de mi evaluación de desempeño al interior de la institución.
- (5) Los resultados de este trabajo no generarán para mí ninguna remuneración adicional, ni ningún reconocimiento de ningún tipo, por ejemplo, ascensos o alguna prebenda similar en el desempeño de mis funciones al interior de la institución.
- (6) Los recursos utilizados en el desarrollo de la tesis tales como papelería, utilización de software, desplazamientos y en general todo el presupuesto presentado está a mi cargo. Las instituciones anteriormente mencionadas no me han dado ninguna remuneración para el desarrollo de esta investigación.
- (7) Los resultados y el documento de la tesis solo serán presentados a la institución luego de obtener la aprobación por parte de los jurados evaluadores.
- (8) Los resultados de la tesis no tienen como objetivo determinar la evaluación del desempeño de la institución para ser presentada ante entes de control como Secretarías de Salud Municipal, departamental o a nivel Nacional.

En consideración con lo presentado anteriormente, me permito indicar que realicé esta investigación con el interés de cumplir los objetivos académicos propuestos y completar el requisito para la obtención del título de Magister en Epidemiología.

9. RESULTADOS

9.1. Características basales de pacientes

A junio de 2016 se identificaron un total de 6654 pacientes tratados por enfermedad renal crónica estadio 5d o terminal en 28 centros colombianos de hemodiálisis. Los pacientes fueron atendidos en tres regiones (norte, centro y sur occidente) del país. El 18.3% (1221) recibieron hemodiafiltración de alto volumen post dilucional (HV-HDF) y 5433 (81.7%) hemodiálisis de alto flujo (HD-HF). Se eliminaron 3721 sujetos de acuerdo con los criterios de exclusión. Finalmente, 2933 pacientes cumplieron los criterios de selección para el análisis, de estos 572 recibieron HV-HDF y 2361 recibieron HD-HF. El periodo de seguimiento se concluyó el 30 de junio de 2018 (Figura 1).

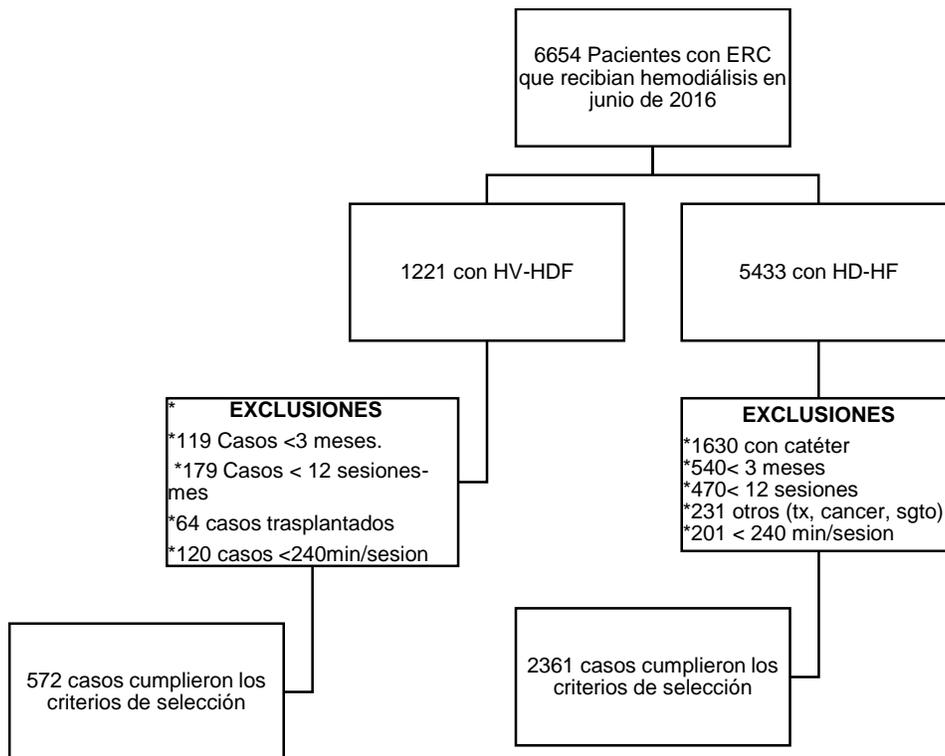


Figura 6. Flujo-grama de la población incluida en el estudio

9.2. Características basales de los pacientes de acuerdo a la zona geográfica

De los 2933 pacientes incluidos con ERC estadio 5d o terminal, 941 fueron atendidos en la zona centro del país, 1028 en la zona norte y 964 en la zona sur-occidente. En la *Tabla 4*, se describen las características de los pacientes de acuerdo con la zona geográfica. Se observa que existen diferencias estadísticamente significativas respecto a la edad de los pacientes, tipo de hemodiálisis recibida, etnia, régimen de salud, tipo de vivienda, antecedente de hipertensión, enfermedad cardiovascular y respiratoria ($p < 0.05$). La zona centro y sur occidente del país, se caracterizaron por tener una mayor proporción de paciente con HV-HDF en comparación a la zona norte. De manera similar, estas zonas se caracterizaron por tener pacientes con mayor edad, mayor proporción de pacientes en régimen contributivo y mayor proporción de pacientes que vivían en la zona urbana en comparación a la región norte del país. Respecto a las comorbilidades presentes, se observó una mayor frecuencia de HTA en la zona norte (76.2%), seguida de la zona centro (68.1%) y sur occidente (68.1%). El 37% de los pacientes tenían antecedente de Diabetes Mellitus, sin diferencias de acuerdo con el tipo de región. Las enfermedades cardiovasculares (21.3%), respiratorias (4.5%) y oftalmológicas (2.7%) fueron más frecuentes en los pacientes atendidos en la región sur occidente.

Tabla 4. Características demográficas y clínicas de los pacientes de acuerdo a la zona geográfica.

Variables	Zona Centro (N=941)	Zona Norte (N=1028)	Zona Sur Occidente (N=964)	Total (N=2933)	P valor
Edad, años Mediana (RIQ)	60 (48-69)	57 (47-66)	60 (48-69)	59 (48-68)	0.0002
Sexo, n (%)					
Femenino	293 (31.1)	354 (34.4)	331 (34.3)	978 (33.3)	0.219
Masculino	648 (68.9)	674 (65.6)	633 (65.7)	1955 (66.7)	
Hemodiálisis, n (%)					
HD-HF	733 (77.9)	954 (92.8)	674 (69.9)	2361 (80.5)	0.000
HV-HDF	208 (22.1)	74 (7.2)	290 (30.1)	572 (19.5)	
Etnia, n (%)					
Sin pertenencia	726 (77.1)	866 (84.2)	715 (74.2)	2307 (78.7)	0.000
Indígena	10 (1.1)	8 (0.8)	17 (1.8)	35 (1.2)	
Afro descendiente	6 (0.6)	55 (5.3)	58 (6.0)	119 (4.1)	
Otros	182 (19.3)	92 (8.9)	162 (16.8)	436 (14.9)	
Sin información	17 (1.8)	7 (0.7)	12 (1.2)	36 (1.2)	
Régimen, n (%)					
Subsidiado	295 (31.3)	454 (44.2)	269 (27.9)	1018 (34.7)	0.000
Contributivo	568 (60.4)	514 (50.0)	618 (64.1)	1700 (58.0)	
Especial	78 (8.3)	60 (5.8)	77 (8.0)	215 (7.3)	
Tipo de Vivienda, n (%)					
Rural	84 (8.9)	126 (12.3)	70 (7.3)	280 (9.6)	0.000
Urbana	819 (87.0)	833 (81.0)	871 (90.3)	2523 (86.0)	
Sin información	38 (4.0)	69 (6.7)	23 (2.4)	130 (4.4)	
Comorbilidades, n (%)					
HTA	641 (68.1)	783 (76.2)	561 (58.2)	1985 (67.7)	0.000
DM	352 (37.4)	373 (36.3)	361 (37.4)	1086 (37.0)	0.829
Cardiovascular	108 (11.5)	136 (13.2)	205 (21.3)	449 (15.3)	0.000
Respiratorias	28 (3.0)	13 (1.3)	43 (4.5)	84 (2.9)	0.000
Oftalmológicas	15 (1.6)	7 (0.7)	26 (2.7)	48 (1.6)	0.002
Cáncer no activo	12 (1.3)	11 (1.1)	19 (2.0)	42 (1.4)	0.219
VIH	2 (0.2)	3 (0.3)	3 (0.3)	8 (0.3)	1.000
Mortalidad, n (%)	105 (11.2)	98 (9.5)	109 (11.3)	312 (10.6)	0.360
Hospitalización, n (%)	431 (45.8)	501 (48.7)	532 (55.2)	1464 (49.9)	0.000

RIQ: Rango Intercuartílico, HTA: Hipertensión, DM: Diabetes, HF-HD: Hemodiálisis de alto flujo. HV-HDF: hemodiafiltración de alto volumen post dilucional. p valor: entre zonas geográficas.

La mediana del tiempo de seguimiento en los 2933 pacientes fue de 24.3 meses (RIQ: 18.3-24.3). De acuerdo al tipo de región, no se encontró diferencias en la mortalidad con una tasa global de 10.6% (312 muertes). Por el contrario, se encontraron diferencias en la proporción de casos hospitalizados, con un mayor porcentaje de hospitalización en la zona sur occidente (55.2%), seguido por la zona norte (48.7%) y centro con porcentaje de 45.8% (Tabla 4).

9.3. Características basales de los pacientes de acuerdo al tipo de terapia

En la Tabla 5 se describen las características demográficas y clínicas entre los pacientes en hemodiálisis con HD-HF y HV-HDF. Se encontró que el grupo de HD-HF se caracterizó por una menor edad ($p < 0.05$), mayor proporción de casos con etnia sin pertenencia de acuerdo a la clasificación del DANE (80.6% vs 70.4%) y una mayor representación de pacientes que vivían en la zona norte del país (40.4% vs 12.9%) en comparación al grupo HV-HDF. No se encontraron diferencias respecto al sexo y tipo de vivienda entre los tipos de terapia ($p > 0.05$). La mediana del tiempo del seguimiento en meses en el grupo HD-HF fue de 24.3 (18.3-24.3) y en HV-HDF de 24.3 (12.4-24.3).

En relación con las comorbilidades de los casos, se encontró una mayor proporción de hipertensos en el grupo de HV-HDF (61.5% vs 30.8%, $p < 0.05$). El grupo con HD-HF se caracterizó por una mayor prevalencia de enfermedades cardiovasculares (16.3% vs 11.0%, $p < 0.05$). No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la prevalencia de diabetes, enfermedades respiratorias, oftalmológicas, cáncer y VIH de acuerdo con el tipo de terapia ($p > 0.05$).

La mediana del tiempo de antigüedad en hemodiálisis fue mayor en el grupo con HV-HDF en comparación del grupo HD-HF (61.2 vs 52.7 meses, $p < 0.05$). En relación con las características de la hemodiálisis se encontraron diferencias en el tiempo efectivo en minutos, flujo efectivo en ml/mto, kt/v entre los grupos de HD-HF vs HV-HDF ($p < 0.05$). El grupo de HV-HDF se caracterizó por un mayor tiempo efectivo en diálisis, mayor flujo efectivo y mayor kt/v. No se observaron diferencias en la PAS pre-tratamiento tomada 5 minutos antes de iniciar la hemodiálisis entre los grupos de estudio ($p > 0.05$), con una mediana en toda la cohorte de 150 mm Hg (RIQ: 135.2-163.0). Se observaron diferencias significativas en los valores de fosforo, kt/v y PTHi entre los grupos ($p < 0.05$). Se encontró que el grupo de pacientes con HV-HDF al momento del inicio del seguimiento, se caracterizaron por presentar menores valores de fosforo y mayores valores de Kt/v y PTHi (Tabla 5). No se observaron diferencias en los valores de hemoglobina y albumina con una mediana en toda la cohorte de 11,5 gr/dl (RIQ: 10,7-12,4) y 4,1 gr/dl (RIQ: 3,9 y 4,4)

Tabla 5. Características sociodemográficas y clínicas de la cohorte pacientes por tipo de terapia hemodialítica (2933 pacientes).

Variables	HD-HF (N=2361)	HV-HDF (N=572)	Diferencia Estandarizada	P valor
Edad Mediana (RIQ)	58.0 (47.0-68.0)	61.0 (50.0-70.0)	0.112*	0.002
Sexo, n (%)			0.013	0.787
Femenino	790 (33.5)	188 (32.9)		
Masculino	1571 (66.5)	384 (67.1)		
Raza, n (%)				
Sin pertenencia	1904 (80.6)	403 (70.4)	-	0.000
Indígena	15 (0.6)	20 (3.5)		
Afro descendiente	85 (3.6)	34 (5.9)		
Otros	334 (14.1)	102 (17.8)		
Sin información	23 (0.9)	13 (2.3)		
Régimen, n (%)				
Subsidiado	846 (35.8)	172 (30.1)	-	0.027
Contributivo	1348 (57.1)	352 (61.5)		
Especial	167 (7.1)	48 (8.4)		
Tipo de Vivienda, n (%)				
Rural	223 (9.4)	57 (9.9)	-	0.859
Urbana	2035 (86.2)	488 (85.3)		
Sin información	103 (4.4)	27 (4.7)		
Región, n (%)				
Zona Centro	733 (31.0)	208 (36.4)	-	0.000
Zona Norte	954 (40.4)	74 (12.9)		
Zona Sur-Occidente	674 (28.6)	290 (50.7)		
Comorbilidades, n (%)				
HTA	1633 (30.8)	352 (61.5)	0.161*	0.001
DM	884 (37.4)	202 (35.3)	0.044	0.345
Cardiovascular	386 (16.3)	63 (11.0)	0.156*	0.001
Respiratorias	70 (2.9)	14 (2.4)	-	0.578
Oftalmológicas	41 (1.7)	7 (1.2)	-	0.466
Cáncer	34 (1.4)	8 (1.4)	-	1.000
VIH	7 (0.3)	1 (0.2)	-	1.000
PAS Pre-diálisis, mm Hg Mediana (RIQ)	149.0 (135.0-163.0)	151.0 (136.0-163.0)	0.008	0.357
Tiempo en diálisis, meses Mediana (RIQ)	52.7 (25.0-90.2)	61.2 (34.6-97.5)	0.139*	0.001
Tiempo efectivo en diálisis, min Mediana (RIQ)	240.0 (240.0-241.0)	240.0 (240.0-242.5)	0.222*	0.000
Flujo efectivo, ml/mto. Mediana (RIQ)	410.0 (383.0-427.0)	426.0 (409.0-449.0)	0.720*	0.000
Hemoglobina, gr/dl Media±DS	11.6±1.6	11.5±1.4	0.043	0.347
Albúmina, gr/dl Mediana (RIQ)	4.1 (3.9-4.4)	4.1 (3.9-4.3)	0.060	0.049
Fosforo, mg/dl Mediana (RIQ)	4.1 (3.3-5.0)	3.9 (3.2-4.8)	0.115*	0.007
Kt/v, Mediana (RIQ)	1.7 (1.5-1.9)	1.9 (1.7-2.2)	0.728*	0.000
PTHi, Mediana (RIQ)	265.7 (134.3-484.3)	298.0 (141.8-547.3)	0.079*	0.015

HD-HF: Hemodiálisis de alto flujo; **HV-HDF:** Hemodiafiltración alto volumen; **RIQ:** Rango Intercuartílico; **DS:** Desviación Estándar; **PAS:** Tensión arterial sistólica (toma 5 minutos antes de conexión); **Kt/v:** (depuración de urea x el tiempo de diálisis / volumen de distribución de la urea). *diferencia estandarizada>0.10. ^ameses en diálisis antes de incluir en la cohorte.

9.4. Estimación de las probabilidades de propensión y balanceo de acuerdo al tipo de hemodiálisis.

Para el cálculo de las probabilidades de propensión se incluyeron aquellas variables que reportaron una diferencia estandarizada>0.10 entre los grupos, de acuerdo a lo descrito en la Tabla 5. Finalmente, se incluyeron las variables edad, sexo, antecedente de hipertensión, antecedente de enfermedad cardiovascular, tiempo en diálisis, tiempo efectivo en diálisis, flujo efectivo, fosforo y Kt/v, PTHi. Adicionalmente, se incluyó la región para controlar por factores sociodemográficos que caracterizan a cada zona del país (raza, régimen de salud y tipo de vivienda), las cuales fueron estadísticamente significativas entre regiones, como se muestra en la Tabla 4.

La puntuación de propensión, entendida como la probabilidad de ser asignado al grupo HV-HDF y no al grupo HD-HF, fue estimada con las variables descritas en la *Tabla 6*. Por medio de la prueba de Hosmer Lemeshow, se encontró que los datos se ajustaron adecuadamente al modelo (p valor: 0.239). Adicionalmente, se estimó un área bajo la curva de 0,805 [IC95%: 0,785-0,825], indicando una buena capacidad de discriminación entre los grupos. Se encontró una mayor probabilidad de pertenecer al grupo de HV-HDF a mayor edad del paciente, al ser hombre, a mayor tiempo efectivo en diálisis y flujo efectivo. Adicionalmente, la probabilidad de recibir HV-HDF se asoció positivamente con el incremento de los valores de KTV y PTHi. Se encontró una mayor probabilidad de recibir terapia HV-HDF en la zona centro y sur occidente en comparación con la zona norte (*Tabla 6*).

Tabla 6. Características incluidas en la estimación de la probabilidad de propensión

Variable	OR [IC95%]	P valor
Edad	1.01 [1.00-1.02]	0.008
Sexo: Masculino	1.81 [1.40-2.34]	0.000
Ant. HTA	0.79 [0.64-0.99]	0.040
Ant. Cardiovascular	1.93 [1.40-2.65]	0.000
Región		
Zona Centro	2.82 [2.07-3.82]	0.000
Zona Norte	Ref.	-
Zona Sur-Occidente	4.12 [3.07-5.54]	0.000
Tiempo en diálisis, meses	1.00 [0.99-1.00]	0.182
Tiempo efectivo en diálisis, min	1.05 [1.03-1.08]	0.000
Flujo efectivo. ml/mto	1.02 [1.01-1.02]	0.000
Fosforo, mg/dl	0.95 [0.87-1.03]	0.210
Kt/v	7.29 [5.16-10.31]	0.000
PTHi	1.01 [1.00-1.00]	0.009

OR: Odds Ratio; HTA: Hipertensión, IC: Intervalo de confianza

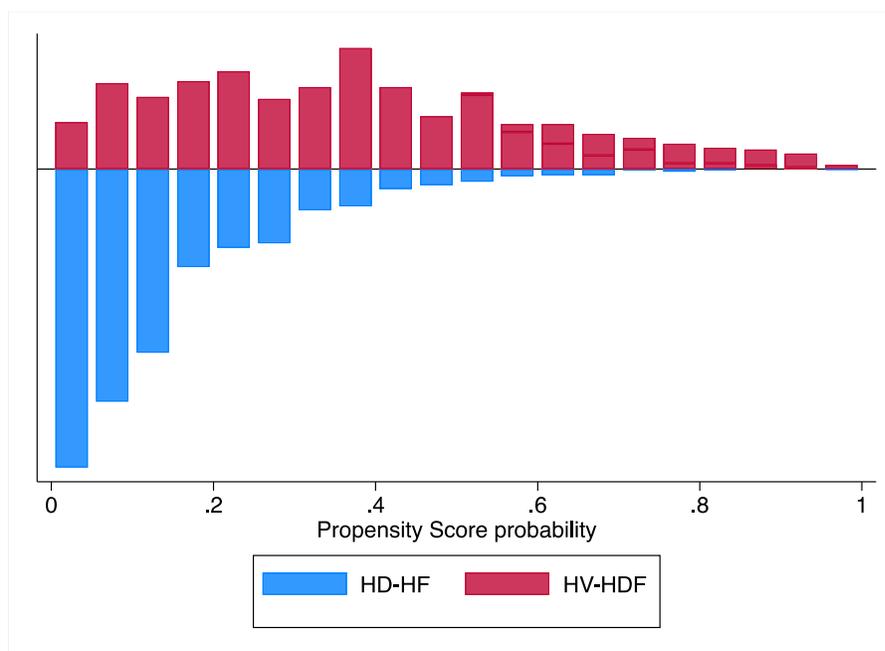


Figura 7. Distribución de las probabilidades de propensión de acuerdo con el tipo de hemodiálisis.

En la *Figura 7. Distribución de las probabilidades de propensión de acuerdo con el tipo de hemodiálisis.*, se observan los bloques de emparejamiento de las puntuaciones de propensión y el soporte común entre los grupos, con un mínimo y máximo de 0.0004 y 0.9622. Se encontraron 67 pacientes por fuera del soporte común, por lo tanto, el 97.7% (2866) de los pacientes fueron incluidas en el proceso de emparejamiento. Posterior al proceso de emparejamiento, 1010 pacientes fueron seleccionados en 505 parejas.

En la Tabla 7, se observa que las cohortes se encuentran balanceadas en las variables de edad, sexo, antecedente de hipertensión, antecedente de diabetes, antecedente de enfermedad cardiovascular, PAS pre-diálisis, tiempo en diálisis, flujo efectivo, hemoglobina, albumina, fosforo, Kt/v y PTHi, con diferencias estandarizadas < 0.10. Sin embargo, se encontró que el desbalanceamiento por región persiste, con una mayor proporción de casos en el grupo HD-HF de la región norte, en cambio en el grupo HV-HDF, se encontró una mayor proporción de la zona centro y sur-occidente. Por este motivo, todos los errores de los modelos fueron ajustados por esta variable.

En los 1010 pacientes incluidos, la mediana de edad fue de 60.0 años (RIQ: 50.0-69.0) y el 69.2% (699) eran hombres. La prevalencia de hipertensión, diabetes y enfermedad cardiovascular fue de 66.3% (670), 35.7% (361) y 11.3% (114), respectivamente. La mediana de la PAS pre-diálisis, tiempo en diálisis, tiempo efectivo en diálisis, flujo efectivo, albumina, fosforo, Kt/v y PTHi fue de 150 mm Hg (RIQ: 135,2-163,0), 60,7 meses (RIQ: 33,9-101,2), 240,0 min (RIQ: 240,0-242,0), 4,1 gr/dl (RIQ: 3,9-4,3), 3,9 mg/dl (RIQ: 3,2-4,8), 1,8 (RIQ: 1,7-2,1) y 290,1 (RIQ: 147,2-547,1), respectivamente. La media de hemoglobina fue de $11,5 \pm 1,5$ mm Hg.

Tabla 7. Características basales en los grupos HD-HF y HV-HDF posterior al emparejamiento (1010 pacientes)

Variables	HD-HF (N=505)	HV-HDF (N=505)	Diferencia Estandarizada	P valor
Edad Mediana (RIQ)	60.0 (51.0-69.5)	61.0 (50.0-69.0)	0.023	0.897
Sexo, n (%)				
Femenino	155 (30.7)	156 (30.9)		0.946
Masculino	350 (69.3)	349 (69.1)	0.004	
Región, n (%)				
Zona Centro	134 (26.5)	196 (38.8)		0.000
Zona Norte	182 (36.0)	74 (14.6)	-	
Zona Sur-Occidente	189 (37.4)	235 (46.5)		
Comorbilidades, n (%)				
HTA	343 (67.9)	327 (64.7)	0.067	0.287
DM	183 (36.2)	178 (35.2)	0.021	0.743
Cardiovascular	59 (11.7)	55 (10.9)	0.025	0.766
Respiratorias	17 (3.4)	13 (2.6)	0.047	0.579
Oftalmológicas	5 (1.0)	6 (1.2)	0.019	1.000
Cáncer	8 (1.6)	7 (1.4)	0.016	1.000
VIH	2 (0.4)	1 (0.2)	0.036	1.000
TAS Pre-diálisis, mm Hg Mediana (RIQ)	149.0 (135.0-162.0)	150.0 (136.0-162.0)	0.019	0.546
Tiempo en diálisis, meses Mediana (RIQ)	60.7 (32.3-103.9)	61.9 (34.7-97.6)	0.034	0.884
Tiempo efectivo en diálisis, min Mediana (RIQ)	240.0 (240.0-243.2)	240 (240.0-242.0)	0.041	0.020
Flujo efectivo, ml/mt. Mediana (RIQ)	426.0 (408.0-441.0)	423.0 (408.0-447.0)	0.025	0.974
Hemoglobina, gr/dl Media±DS	11.5±1.5	11.6±1.4	0.065	0.344
Albúmina, gr/dl Mediana (RIQ)	4.1 (3.9-4.3)	4.1 (3.9-4.3)	0.018	0.768
Fosforo, mg/dl Mediana (RIQ)	3.9 (3.2-4.9)	3.9 (3.2-4.8)	0.027	0.963
Kt/v Mediana (RIQ)	1.9 (1.6-2.1)	1.8 (1.7-2.1)	0.025	0.992
PTHi, Mediana (RIQ)	275.7 (144.4-538.9)	306.6 (151.5-580.5)	0.044	0.298

HF-HD: Hemodiálisis de alto flujo; **HV-HDF:** Hemodiafiltración alto volumen; **RIQ:** Rango Intercuartílico; **DS:** Desviación Estándar; **PAS:** Presión arterial sistólica (toma 5 minutos antes de conexión); **Kt/v:** (depuración de urea x el tiempo de diálisis / volumen de distribución de la urea). *diferencia estandarizada>0.10. *meses en diálisis antes de incluir en la cohorte.

9.5. Seguimiento y Censuras

Al comparar el número de casos censurados entre la cohorte total y la emparejada posterior al PS, se observa que no existe diferencia en los casos censurados con una proporción de alrededor del 20%. Además, el tiempo y el tipo de censuras fueron similar entre las dos muestras, encontrando que la principal causa fue mortalidad, seguida por pérdida por causas administrativas (Tabla 8). En la muestra emparejada, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la proporción de casos censurados entre los grupos HD-HF y HV-HDF ($p>0.05$). En la figura 8, se observan que no existen diferencias en la distribución del tiempo de presentación de censura entre los grupos. Sin embargo, debido al exceso de mortalidad observada en el grupo con HD-HF en comparación con el grupo de HV-HDF, se observa que existen diferencias estadísticamente significativas en el tiempo de censura entre los grupos, así como en el tipo ($p<0.05$)

Tabla 8. Censuras en la cohorte total y en la emparejada por tipo de terapia

Variable	Total (N=2933)	Emparejada (N=1010)	Entre Grupos		
			HD-HF (n=505)	HV-HDF (n=505)	P valor
Censura Activo	613 (20.9) 2320 (79.1)	197 (19.5) 813 (80.5)	108 (21.4) 397 (78.6)	89 (17.6) 416 (82.4)	0.131
Seguimiento, Meses Mediana (RIQ)	24.3 (18.3- 24.3)	24.3 (18.3-24.3)	24.3 (19.1- 24.3)	24.3 (14.2- 24.3)	0.011
Tiempo Censura, Meses Mediana (RIQ)	12.2 (6.1-21.3)	13.0 (7.1-21.2)	15.2 (9.1-21.3)	12.2 (6.1-19.2)	0.005
Tipo de Censura n (%)					
Abandono Tratamiento	11 (1.8)	6 (3.0)	3 (2.8)	3 (3.4)	0.000
Perdido por contrato	151 (24.6)	43 (21.8)	17 (15.7)	26 (29.2)	
Trasplantado	108 (17.6)	38 (19.3)	11 (10.2)	27 (30.3)	
Tratamiento suspendido	18 (2.9)	5 (2.5)	3 (2.8)	2 (2.2)	
Otros	13 (2.1)	1 (1.1)	2 (1.8)	1 (1.1)	

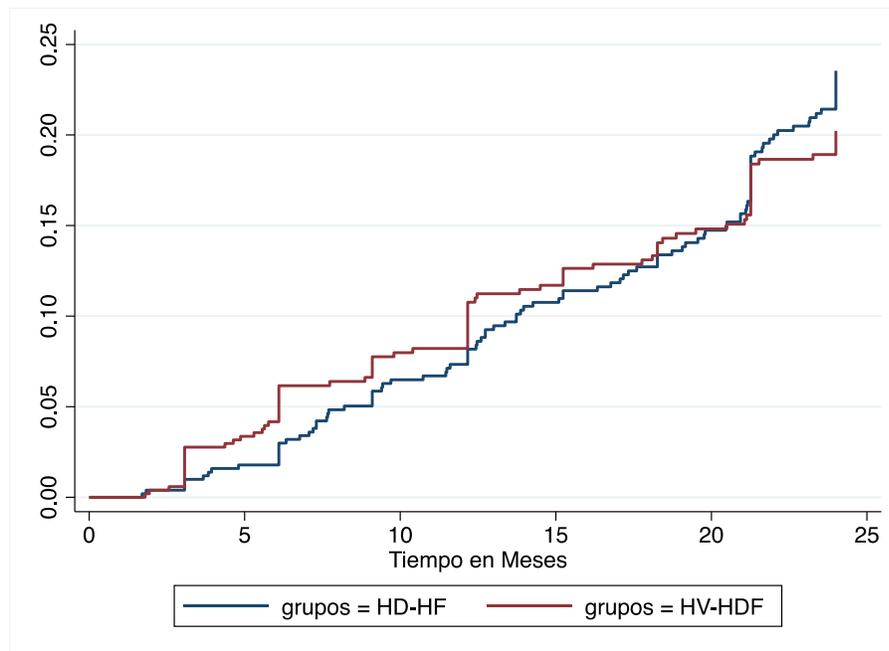


Figura 8. Comparación entre el tiempo de censuras de acuerdo con el tipo de terapia en la muestra emparejada.

9.6. Mortalidad

En la muestra sin emparejar, se reportaron un total 312 fallecimientos para un porcentaje global de mortalidad de 10.6% (IC95%: 9.5% a 11.8%) y en la muestra emparejada de 505 parejas de pacientes, la mortalidad fue del 10.1% [IC95%: 8.3% a 12.1%]. La principal causa de mortalidad fue de tipo cardiovascular, seguida por infección en ambas muestras (*Tabla*). Durante el seguimiento en la cohorte emparejada, el 14.2% [IC95%: 11.3% a 17.6%] de los pacientes que recibieron HD-HF fallecieron, en comparación de una proporción de mortalidad del 5.9% [IC95%: 4.0% a 8.4%] en el grupo HV-HDF. No se encontraron diferencias respecto a la causa de muerte entre los grupos de HD-HF y HV-HDF.

Tabla 8. Mortalidad y causas en la muestra total y emparejada.

Variable	Total (N=2933)	Emparejada (N=1010)	Entre Grupos		P valor
			HD-HF (n=505)	HV-HDF (n=505)	
Mortalidad, n (%)	312 (10.6)	102 (10.1)	72 (14.3)	30 (5.9)	0.000
Tiempo a Muerte, meses Mediana (RIQ)	11.9 (6.5- 18.8)	14.1 (7.7- 21.0)	15.7 (9.5- 21.1)	12.4 (5.5- 19.0)	0.061
Causas Mortalidad, n (%)					
Cardiovascular	178 (57.0)	53 (51.9)	36 (50.0)	17 (56.7)	0.641
Infecciones	33 (10.6)	14 (13.7)	12 (16.7)	2 (6.7)	
Endocrinas	6 (1.9)	2 (1.9)	1 (1.4)	1 (3.3)	
Neurológicas	8 (2.6)	4 (3.3)	3 (4.2)	1 (3.3)	
Cáncer	9 (2.9)	2 (1.9)	1 (1.4)	1 (3.3)	
Otras causas	77 (24.7)	27 (26.5)	19 (26.4)	8 (26.7)	

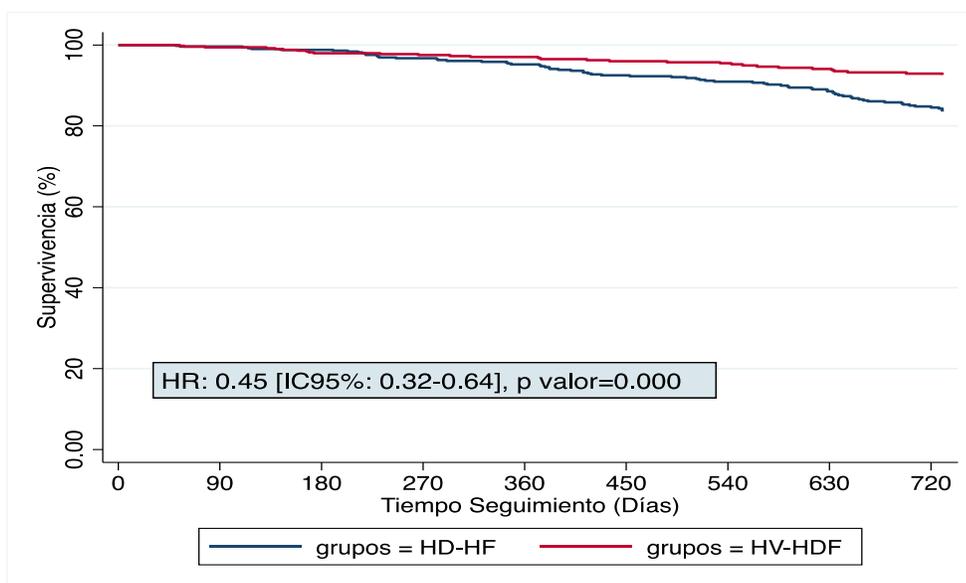


Figura 9. Curvas de supervivencia de acuerdo con el tipo de diálisis recibida.

Se encontró un menor riesgo de mortalidad por todas las causas en los pacientes que recibieron hemodiálisis tipo HV-HDF, con una reducción del 55% a lo largo del seguimiento en comparación con el grupo HD-HF. La probabilidad acumulada de supervivencia a lo largo de los 2 años de seguimiento en la cohorte emparejada fue mejor en la terapia HV-HDF, con diferencias estadísticamente significativas (figura 9).

Después de ajustar por otras variables (edad, sexo, PAS, hemoglobina y albumina), el tipo de hemodiálisis siguió teniendo un efecto significativo en el riesgo de mortalidad (Tabla 9).

Tabla 9. Factores relacionados a mortalidad por todas las causas.

Variables	Univariado		Multivariado	
	HR [IC95%]	P valor	HR [IC95%]	P valor
Grupos (HV-HDF vs HD-HF)	0.45 [0.32-0.64]	0.000	0.47 [0.39-0.57]	0.000
Edad (Años)	1.03 [1.01-1.05]	0.001	1.03 [1.01-1.05]	0.012
Sexo: Femenino	1.52 [1.03-2.24]	0.034	1.41 [0.93-2.14]	0.101
Región				
Zona Centro	1.19 [0.72-1.99]	0.488	-	-
Zona Norte	Ref.	-		
Zona Sur-Occidente	0.90 [0.55-1.47]	0.683		
PAS Pre	1.01 [1.00-1.02]	0.030	1.01 [1.00-1.02]	0.002
HTA: Si	0.84 [0.49-1.43]	0.519	-	-
Diabetes: Si	1.78 [1.48-2.12]	0.000	-	-
Cardiovascular: Si	0.85 [0.57-1.26]	0.419	-	-
Tiempo en diálisis, meses	0.99 [0.99-1.00]	0.157	-	-
Tiempo efectivo en diálisis, min	0.94 [0.87-1.02]	0.134	-	-
Flujo efectivo, mL/min	0.99 [0.98-0.99]	0.018	-	-
Hemoglobina, g/dl	0.70 [0.65-0.77]	0.000	0.76 [0.71-0.81]	0.000
Albumina, g/dl	0.22 [0.15-0.31]	0.000	0.31 [0.18-0.54]	0.000
Fosforo	0.82 [0.76-0.88]	0.000	-	-
Kt/v	1.62 [0.73-3.58]	0.233	-	-
PTHi	1.00 [0.99-1.00]	0.222	-	-

HD-HF: Hemodiálisis de alto flujo; HV-HDF: Hemodiafiltración alto volumen; HR:Hazard Ratio, IC: Intervalo de confianza. PAS: Presión arterial sistólica tomada 5 minutos antes de inicio de la terapia

En la Tabla 9 se muestran los HRs (crudos) y ajustados para el riesgo de mortalidad. Se encontró que, aunque en el análisis univariado, la presencia de diabetes, flujo efectivo de diálisis y valores de fosforo se asociaron significativamente con el riesgo de mortalidad, después de ajustar por otras variables, estas asociaciones no reportaron significancia estadística y fueron excluidas del modelo. Finalmente, en el análisis multivariado de mortalidad por todas las causas, se identificaron como factores independientes el tipo de terapia hemodialítica, la edad, PAS pre, hemoglobina y albumina. Encontrando, por ejemplo, que por cada año que incrementa la edad del paciente el peligro de mortalidad incrementa en un 3% (HR:1.03) y por un incremento adicional en 1 mm Hg respecto a su valor basal de PAS pre-diálisis, el peligro de mortalidad incrementa en un 1% (HR:1.01). Se observó por cada aumento

de 1 gramo, en los valores de hemoglobina y albumina, una reducción del peligro de mortalidad de un 24% y 69% respectivamente. No se encontró asociación estadísticamente significativa con el riesgo de mortalidad por todas las causas con el tipo de región, antecedente de hipertensión, antecedente de diabetes, antecedente de enfermedad cardiovascular, tiempo en diálisis (meses en tratamiento dialítico), tiempo efectivo de diálisis, flujo efectivo en diálisis, niveles de fosforo, KT/V y PTHi (Tabla 9). En el anexo 15.2, se observa que el modelo no viola el supuesto de proporcionalidad y el ajuste de los datos al modelo es adecuado.

Tabla 10. Análisis de sensibilidad para la evaluación del efecto de la terapia en el riesgo de mortalidad por todas las causas.

Modelo	HR 95% IC	P valor
Crudo	0.45 [0.32-0.64]	0.000
Ajustado Modelo 1	0.45 [0.32-0.63]	0.000
Ajustado Modelo 2	0.48 [0.36-0.64]	0.000
Ajustado Modelo 3	0.47 [0.39-0.57]	0.000
Interacciones Grupo con:		
Edad	1.06 [1.03-1.10]	0.000
PAS pre	0.99 [0.97-1.01]	0.273
Hemoglobina	1.23 [0.61-2.47]	0.558
Albumina	0.65 [0.41-1.03]	0.066
Efecto del grupo por edad		
<60 Años	0.20 [0.13-0.32]	0.000
≥ 60 Años	0.60 [0.37-0.97]	0.039

HR: Hazard Ratio, IC: Intervalo de Confianza. Modelo 1: Edad, sexo y región. Modelo 2: PAS pre, hemoglobina Y albumina. Modelo 3: Modelo 1 + Modelo 2. PAS: Presión Arterial Sistólica.

En la Tabla 10, se observa que el efecto de la terapia HV-HDF no se modificó después de ajustar por variables demográficas y clínicas, encontrando que tanto en el modelo 1, 2 y 3, los pacientes en este grupo presentan un menor riesgo de mortalidad por todas las causas en comparación del grupo HD-HF. Con las variables identificadas como factores independientes en el modelo multivariado de la Tabla 9, se evaluó si el efecto del grupo de tratamiento se modificaba de acuerdo a estas variables, las cuales fueron edad, PAS pre, hemoglobina y albumina, por medio de variables de interacción como se muestra en la *Tabla 10*. Finalmente, sólo se encontró que la

única interacción significativa es con la variable edad, indicando que el efecto de la terapia hemodialítica (HV-HDF vs HD-HF) en el riesgo de mortalidad cambia de acuerdo con la edad del paciente. En los pacientes menores de 60 años, se encontró una mayor reducción del riesgo de mortalidad con una disminución del 80% en el grupo de HV-HDF en comparación de HF-HD. En cambio, en los mayores de 60 años o más, el uso de HV-HDF reduce el peligro de mortalidad en un 40%.

9.7. Hospitalización

En la muestra total de 2933 sujetos, se reportaron un total de 4102 eventos de hospitalización para una tasa de 2.32 eventos por cada 1000 personas-días, siendo la causa más frecuente enfermedades cardiovasculares (18.6%), seguida por las causas infecciosas (16.7%). La mitad de los pacientes no fueron hospitalizados durante los dos años de seguimiento y el 30.0% fueron hospitalizados entre 1 y 2 veces. En la muestra emparejada, se incluyeron 1380 eventos en 1010 sujetos, con una tasa reportada de 2.28 eventos/1000 personas-días, sin diferencias de acuerdo al tipo de terapia hemodialítica ($p>0.05$). En la muestra emparejada, la causa más frecuente fueron las causas infecciosas (19.6%), seguida por las causas cardiovasculares (18.6%). No se observan diferencias en la distribución de las causas entre la muestra total y emparejada (*Tabla 11*).

Tabla 11. Hospitalización y causas en la muestra total y emparejada.

Variable n (%)	Total (N=2933)	Emparejada (N=1010)	Entre Grupos		
			HD-HF (n=505)	HV-HDF (n=505)	P valor
Número de Hospitalizaciones					
0 Eventos	1469 (50.1)	505 (50.0)	241 (47.7)	264 (52.3)	0.184
1-2 Eventos	880 (30.0)	301 (29.8)	154 (30.5)	147 (29.1)	
3-4 Eventos	360 (12.3)	135 (13.4)	78 (15.4)	57 (11.3)	
≥5 Eventos	224 (7.6)	69 (6.8)	32 (6.3)	37 (7.3)	
Tasa Hospitalización X 1000 Personas-Días	2.32	2.28 IC:95% (2.16-2.40)	2.28 IC:95% (2.12-2.45)	2.27 IC:95% (2.11-2.46)	0.992
Causas Hospitalización, n (%)					
Cardiovascular	764 (18.6)	239 (17.3)	124 (17.3)	115 (17.3)	-
Infecciones	686 (16.7)	271 (19.6)	143 (19.9)	128 (19.3)	
Endocrinas	233 (5.7)	72 (5.2)	40 (5.6)	32 (4.8)	
Renal	206 (5.0)	27 (2.0)	23 (3.2)	4 (0.6)	
Sanguíneas	74 (1.8)	20 (1.4)	11 (1.5)	9 (1.4)	
Neurológicas	70 (1.7)	17 (1.2)	8 (1.1)	9 (1.4)	
Acceso Vascular	38 (0.9)	13 (0.9)	8 (1.1)	5 (0.7)	
Cáncer no activo	43 (1.0)	21 (1.5)	15 (2.1)	6 (0.9)	
Otras causas	1971 (48.0)	692 (50.1)	342 (47.8)	350 (52.7)	
Sin información	17 (0.4)	8 (0.6)	2 (0.3)	6 (0.9)	

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la tasa de hospitalización de acuerdo con el tipo de terapia de hemodiálisis recibida en el análisis univariado y multivariado (*Tabla 12*). Los factores independientes identificados con el riesgo de hospitalización fueron la edad, sexo, región, antecedente de diabetes, antecedente de enfermedad cardiovascular, hemoglobina y albumina. No se encontró una relación estadísticamente significativa entre el número de hospitalizaciones y tiempo de diálisis, tiempo efectivo de diálisis, fosforo, KTV, PTHi.

Se encontró que el riesgo de hospitalización incrementa en un 2% por cada año adicional de vida (IRR: 1.02). El sexo femenino y la presencia de diabetes, se encontró asociado significativamente a un incremento del riesgo de hospitalización del 13% y 17%, respectivamente. Se observó una tendencia a un mayor riesgo de hospitalización en la región sur-occidente respecto a la región norte ($p=0.051$). Adicionalmente, se encontró que por cada incremento adicional en una unidad en los niveles de hemoglobina y albumina el riesgo de hospitalización disminuye en 8% y 42%, respectivamente. Se observó una tendencia a un mayor riesgo de

hospitalización en los casos con antecedente de enfermedad cardiovascular (Tabla 12).

Tabla 12. Factores relacionados a hospitalización por todas las causas.

Variables	Univariado		Multivariado	
	IRR [IC95%]	P valor	IRR [IC95%]	P valor
Grupos (HV-HDF vs HD-HF)	1.01 [0.87-1.16]	0.923	-	-
Edad (Años)	1.02 [1.01-1.03]	0.000	1.02 [1.01-1.03]	0.000
Sexo: Femenino	1.18 [1.08-1.30]	0.000	1.13 [1.08-1.19]	0.000
Región				
Zona Centro	1.0 [0.86-1.16]	0.993	0.97 [0.94-0.99]	0.029
Zona Norte	Ref.	-	-	-
Zona Sur-Occidente	1.16 [0.99-1.34]	0.051	1.15 [1.12-1.18]	0.000
PAS Pre	1.00 [0.99-1.01]	0.119	1.01 [0.99-1.01]	0.062
HTA: Si	0.93 [0.71-1.23]	0.633	-	-
Diabetes: Si	1.47 [1.42-1.53]	0.000	1.17 [1.09-1.25]	0.000
Cardiovascular: Si	1.42 [1.15-1.75]	0.001	1.23 [0.99-1.54]	0.062
Tiempo en diálisis, meses	0.99 [0.99-1.00]	0.743	-	-
Tiempo efectivo en diálisis, min	1.00 [0.98-1.02]	0.634	-	-
Flujo efectivo, mL/min	0.998 [0.997-0.999]	0.002	0.998 [0.997-1.000]	0.065
Hemoglobina, g/dl	0.92 [0.86-0.97]	0.005	0.93 [0.89-0.98]	0.006
Albumina, g/dl	0.58 [0.54-0.63]	0.000	0.77 [0.74-0.80]	0.000
Fósforo	1.01 [0.96-1.06]	0.645	-	-
Kt/v	1.10 [1.01-1.19]	0.033	-	-
PTHi	0.99 [0.99-1.00]	0.461	-	-

HF-HD: Hemodiálisis de alto flujo; HV-HDF: Hemodiafiltración alto volumen postdilucional; IC: Intervalo de confianza. PAS: Presión arterial sistólica pre diálisis; IRR: Razón de tasas.

10. DISCUSIÓN

En este estudio de una cohorte fija retrospectiva en el mundo real, de pacientes colombianos prevalentes en hemodiálisis, seguidos a 2 años, se comparó el riesgo de mortalidad y la tasa de hospitalización entre HV-HDF y HF-HD, usando los puntajes de propensión como método estadístico, permitiendo emparejar por condiciones co mórbidas, datos de laboratorio y variables de tipo dialítica.

Se encontró que la HV-HDF post dilucional, se asoció con un 53% de reducción en el peligro de mortalidad total durante todo el tiempo de seguimiento, incluso después del ajuste por variables potencialmente confusoras medibles y no hubo diferencia en la tasa de hospitalización, comparada con HF-HD.

Los hallazgos de este estudio se relacionan con los resultados encontrados en datos observacionales, que evidencian una reducción del riesgo de mortalidad por todas las causas de 33%(85) (81), y con los meta análisis de Peters HR: 0,78 (95% CI: 0,62; 0,98),y Mosto vaya RR: 0,84; (95% CI 0,73–0,96) a favor de la HV-HDF(86) (87).

Contradictoriamente Locatelli en el análisis de fase 4-5 del DOPPS (Dialysis Outcome and Practice Patterns), donde la HV-HDF fue (> 20 litros) comparada con HD, no encontró diferencia con un HR ajustado (IC 95%) 1,08 (0,92-1,28), sin embargo hubo un seguimiento corto de 1.5 años, de pacientes prevalentes en los dos tipos de terapias y solamente recibieron HV-HDF el 50% de la población en la cohorte de pacientes(88). Igualmente otros meta análisis no han observado beneficios de la hemodiafiltración comparada con la hemodiálisis estándar(89)(90).

En relación a ensayos clínicos aleatorizados publicados, el estudio de transporte convectivo (CONTRAST)(38) y el estudio turco (TURKISH HDF STUDY)(39) no encontraron diferencias significativas en relación a mortalidad por todas las causas entre HV-HDF y HD-HF, excepto en análisis post hoc donde el aporte de volumen convectivo a los pacientes fue mayor a 22 litros y > a 20 litros respectivamente. En cambio el estudio catalán ESHOL(17) alcanzando volúmenes de convección altos

(22.9 a 23.9 litros /sesión de hemodiálisis) obtuvo una reducción del 30% de mortalidad a favor de la HV-HDF.

La única interacción significativa, indicando que el efecto de la terapia hemodialítica (HV-HDF vs HD-HF) en el riesgo de mortalidad cambia, es la relacionada con la edad del paciente. En los pacientes menores de 60 años, se encontró una mayor reducción del riesgo de mortalidad con una disminución del 80% en el grupo de HV-HDF en comparación de HF-HD

Hay razones fisiológicas válidas, que permiten explicar el beneficio de la hemodiafiltración, principalmente de alto volumen, como la eliminación de mediadores inflamatorios(36)(63), tolerancia hemodinámica(40), mayor control de la fosfemia y disminución del índice de resistencia a la eritropoyetina(91).

Si bien este estudio observacional sugiere la asociación negativa entre la HD-HF y la mortalidad es necesario evaluarlo en un ensayo clínico controlado.

Con respecto a hospitalización un indicador de morbilidad y calidad de vida de los pacientes, no se encontró diferencias entre los dos tipos de terapias, ajustada por paciente / año, las tasas fueron 0.831 vs 0.832 para HVHDF vs HDHF, sin embargo comparadas con los datos de reporte anual de los Estados Unidos para 2017, de 1.76 por /paciente/año(92), y del estudio DOPPS de 0.99 por paciente año, son menores.

11. LIMITACIONES

1-El presente estudio, está limitado por su diseño retrospectivo, generando potenciales sesgos de selección en la asignación del tratamiento y la confusión residual de variables no medidas como la función renal residual que puede tener impacto sobre mortalidad y hospitalización(93)(94), sin embargo se emplearon análisis de sensibilidad y un riguroso enfoque estadístico completo para minimizar los sesgos.

2-Siendo esta una cohorte prevalente, pudo haberse excluido los pacientes que mueren precozmente llevando al sesgo del sobreviviente.

3-El índice de comorbilidades de Charlson, usado como variable de impacto en el resultado en la mayoría de estudios de este tipo de desenlace, no fue posible realizarlo debido a que la estructura de la información no permitió el cálculo, pudiendo generar confusión residual.

4-Esta cohorte representa una población cautiva tratada por un solo asegurador, aunque su distribución a nivel nacional hace que pudiera ser extrapolable a la población colombiana en hemodiálisis.

12. FORTALEZAS

La fortaleza del estudio radica en evidenciar las prácticas de hemodiálisis que se aplican en el mundo real a nuestros pacientes, mostrando las variaciones de uso de la terapia en cada región, con una metodología rigurosa permitiendo disminuir el sesgo de selección y realizando modelos de sensibilidad y de riesgo competitivos mejorando la causalidad epidemiológica.

Es el primer estudio en Colombia que estudia el impacto de las terapias hemodialíticas convectivas de alto volumen post dilucional en pacientes con enfermedad renal crónica terminal.

Otro punto a favor es que los hallazgos encontrados están en la dirección de múltiples estudios observacionales que evidenciaron una reducción del peligro de mortalidad en un 35% en una cohorte seguida por 3 años (Mortality risk for patients receiving hemodiafiltration versus hemodialysis: European results from the DOPPS), al igual que meta análisis como los de Peters y Mosto Vaya con reducción del riesgo de mortalidad en un 22% y 16% respectivamente.

Por lo tanto, este estudio retrospectivo cuasi-experimental proporciona una evidencia actual y más precisa de las prácticas dialíticas utilizadas en nuestro medio, las cuales no difieren del mundo globalizado.

13. CONCLUSIONES

1-Los hallazgos encontrados en el presente estudio favorecen la teoría de la relación entre la magnitud de volumen convectivo (mediana de 26 litros/sesión) aportado al paciente con ERC terminal por la hemodiafiltración y disminución del riesgo de mortalidad, similar a lo demostrado en otros grandes estudios tanto observacionales como aleatorizados, proporcionando más pruebas en Colombia y América latina sobre este tipo de terapia dialítica, sin embargo la magnitud de este hallazgo amerita ser demostrado en un ensayo clínico aleatorizado con un poder estadístico adecuado.

2-la tasa de hospitalización encontrada fue similar entre los dos tipos de terapias hemodialíticas, sin embargo, los hallazgos sugieren que en esta cohorte de pacientes fue menor a la reportada por otros estudios observacionales.

3-Existen diferencias entre el tipo de terapia hemodialítica utilizada y los desenlaces clínicos medidos, este estudio sugiere que la hemodiafiltración de alto volumen post dilucional tiene menor riesgo de mortalidad para los pacientes con enfermedad renal crónica terminal que la hemodiálisis convencional de alto flujo.

4-La cohorte de pacientes del presente estudio es relativamente de menor edad comparada con otros estudios europeos, lo que pudiera indicar menos comorbilidades desde el punto de vista cardiovascular.

5-La ERC terminal, considerada de alto costo para la salud en Colombia, presenta un aumento progresivo en su incidencia y prevalencia(95), generando gran consumo de los recursos de salud, por lo que demanda optimizar la eficiencia de los procesos de atención principalmente dialíticos, que impacten la calidad de vida del paciente, menor hospitalización y mayor supervivencia lo cual podría verse al utilizar la terapias de alta eficiencia convectiva.

Sin embargo, esto propone un gran reto sobre la necesidad de alta calidad de agua, monitoreo continuo y estrecho microbiológico, alto consumo de recurso hídrico, y mayor costo diferencial comparado con la HD-HF.

14. BIBLIOGRAFÍA

1. Andrassy KM. Comments on «KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease». *Kidney Int.* septiembre de 2013;84(3):622-3.
2. Hill NR, Fatoba ST, Oke JL, Hirst JA, O'Callaghan CA, Lasserson DS, et al. Global Prevalence of Chronic Kidney Disease - A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One.* 2016;11(7):e0158765.
3. Carney EF. The impact of chronic kidney disease on global health. *Nat Rev Nephrol* [Internet]. mayo de 2020 [citado 6 de diciembre de 2020];16(5):251-251. Disponible en: <http://www.nature.com/articles/s41581-020-0268-7>
4. Lozano R, Naghavi M, Foreman K, Lim S, Shibuya K, Aboyans V, et al. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet Lond Engl.* 15 de diciembre de 2012;380(9859):2095-128.
5. Bowe B, Xie Y, Li T, Mokdad AH, Xian H, Yan Y, et al. Changes in the US Burden of Chronic Kidney Disease From 2002 to 2016: An Analysis of the Global Burden of Disease Study. *JAMA Netw Open* [Internet]. 30 de noviembre de 2018 [citado 2 de abril de 2019];1(7):e184412. Disponible en: <http://jamanetworkopen.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/jamanetworkopen.2018.4412>
6. Libro_Situacion_ERC_en_Colombia_2017.pdf [Internet]. [citado 7 de febrero de 2019]. Disponible en: https://cuentadealtocosto.org/site/images/Publicaciones/2018/Libro_Situacion_ERC_en_Colombia_2017.pdf
7. GBD Compare | IHME Viz Hub [Internet]. [citado 7 de febrero de 2019]. Disponible en: <http://vizhub.healthdata.org/gbd-compare>
8. Romagnani P, Remuzzi G, Glasscock R, Levin A, Jager KJ, Tonelli M, et al. Chronic kidney disease. *Nat Rev Dis Primer* [Internet]. 23 de noviembre de 2017 [citado 11 de febrero de 2019];3:17088. Disponible en: <http://www.nature.com/articles/nrdp201788>
9. Nistor I, Palmer SC, Craig JC, Saglimbene V, Vecchio M, Covic A, et al. Haemodiafiltration, haemofiltration and haemodialysis for end-stage kidney disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 20 de mayo de 2015;(5):CD006258.

10. Canaud B, Lévesque R, Krieter D, Desmeules S, Chalabi L, Moragués H, et al. On-Line Hemodiafiltration as Routine Treatment of End-Stage Renal Failure: Why Pre- or Mixed Dilution Mode Is Necessary in On-Line Hemodiafiltration Today? *Blood Purif* [Internet]. 2004 [citado 5 de abril de 2019];22(2):40-8. Disponible en: <https://www.karger.com/Article/FullText/81874>
11. WHO | WHOQOL: Measuring Quality of Life [Internet]. WHO. [citado 15 de febrero de 2019]. Disponible en: <https://www.who.int/healthinfo/survey/whoqol-qualityoflife/en/>
12. Sofía K. Calidad De Vida: OMS: Calidad de Vida (2005) [Internet]. Calidad De Vida. 2010. Disponible en: <http://vidacalida.blogspot.com.co/2010/12/oms-calidad-de-vida-2005.html>
13. Wu AW. Changes in Quality of Life during Hemodialysis and Peritoneal Dialysis Treatment: Generic and Disease Specific Measures. *J Am Soc Nephrol* [Internet]. 1 de marzo de 2004 [citado 25 de enero de 2019];15(3):743-53. Disponible en: <http://www.jasn.org/cgi/doi/10.1097/01.ASN.0000113315.81448.CA>
14. Mapes DL, Lopes AA, Satayathum S, Mccullough KP, Goodkin DA, Locatelli F, et al. Health-related quality of life as a predictor of mortality and hospitalization: The Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). *Kidney Int* [Internet]. julio de 2003 [citado 26 de enero de 2019];64(1):339-49. Disponible en: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S008525381549324X>
15. Kramer A, Pippias M, Noordzij M, Stel VS, Afentakis N, Ambühl PM, et al. The European Renal Association - European Dialysis and Transplant Association (ERA-EDTA) Registry Annual Report 2015: a summary. *Clin Kidney J*. febrero de 2018;11(1):108-22.
16. Cáncer colorrectal: Estadísticas | Cancer.Net [Internet]. [citado 21 de abril de 2019]. Disponible en: <https://www.cancer.net/es/tipos-de-c%C3%A1ncer/c%C3%A1ncer-colorrectal/estad%C3%ADsticas>
17. Maduell F, Moreso F, Pons M, Ramos R, Mora-Macià J, Carreras J, et al. High-efficiency postdilution online hemodiafiltration reduces all-cause mortality in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol JASN*. febrero de 2013;24(3):487-97.
18. Locatelli F, Karaboyas A, Pisoni RL, Robinson BM, Fort J, Vanholder R, et al. Mortality risk in patients on hemodiafiltration versus hemodialysis: a 'real-world' comparison from the DOPPS. *Nephrol Dial Transplant* [Internet]. abril de 2018 [citado 12 de febrero de 2019];33(4):683-9. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5888924/>
19. Sanabria M, Muñoz J, Trillos C, Hernández G, Latorre C, Díaz CS, et al. Dialysis outcomes in Colombia (DOC) study: a comparison of patient survival on peritoneal

- dialysis vs hemodialysis in Colombia. *Kidney Int Suppl.* abril de 2008;(108):S165-172.
20. Roca-Tey R, Arcos E, Comas J, Cao H, Tort J, Catalan Renal Registry Committee. Starting hemodialysis with catheter and mortality risk: persistent association in a competing risk analysis. *J Vasc Access.* febrero de 2016;17(1):20-8.
 21. National Kidney Foundation. Clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification and stratification. New York: National Kidney Foundation; 2002.
 22. Levey AS. A decade after the KDOQI CKD guidelines. *Am J Kidney Dis Off J Natl Kidney Found.* noviembre de 2012;60(5):683-5.
 23. Brück K, Stel VS, Gambaro G, Hallan S, Völzke H, Ärnlöv J, et al. CKD Prevalence Varies across the European General Population. *J Am Soc Nephrol JASN.* julio de 2016;27(7):2135-47.
 24. KDIGO_2012_CKD_GL.pdf [Internet]. [citado 19 de febrero de 2019]. Disponible en:
https://www.kdigo.org/clinical_practice_guidelines/pdf/CKD/KDIGO_2012_CKD_GL.pdf
 25. Cameron JS. The prehistory of haemodialysis as a treatment for uraemia. *G Ital Nefrol.* 2016;14.
 26. Ledebro I, Blankestijn PJ. Haemodiafiltration—optimal efficiency and safety. *NDT Plus* [Internet]. febrero de 2010 [citado 4 de abril de 2019];3(1):8-16. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2808132/>
 27. Leber HW, Wizemann V, Goubeaud G, Rawer P, Schütterle G. Simultaneous hemofiltration/hemodialysis: an effective alternative to hemofiltration and conventional hemodialysis in the treatment of uremic patients. *Clin Nephrol.* marzo de 1978;9(3):115-21.
 28. v1 CH3 Morbidity & Mortality [Internet]. [citado 21 de febrero de 2019]. Disponible en: https://www.usrds.org/2018/view/v1_03.aspx
 29. Robinson BM, Akizawa T, Jager KJ, Kerr PG, Saran R, Pisoni RL. Factors affecting outcomes in patients reaching end-stage kidney disease worldwide: differences in access to renal replacement therapy, modality use, and haemodialysis practices. *Lancet Lond Engl.* 16 de julio de 2016;388(10041):294-306.
 30. Yoshino M, Kuhlmann MK, Kotanko P, Greenwood RN, Pisoni RL, Port FK, et al. International Differences in Dialysis Mortality Reflect Background General

Population Atherosclerotic Cardiovascular Mortality. *J Am Soc Nephrol* [Internet]. 15 de noviembre de 2006 [citado 2 de marzo de 2019];17(12):3510-9. Disponible en: <http://www.jasn.org/cgi/doi/10.1681/ASN.2006020156>

31. Liyanage T, Ninomiya T, Jha V, Neal B, Patrice HM, Okpechi I, et al. Worldwide access to treatment for end-stage kidney disease: a systematic review. *The Lancet* [Internet]. mayo de 2015 [citado 2 de marzo de 2019];385(9981):1975-82. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140673614616019>
32. Teatini U, Romei Longhena G. [Uremic Toxins: how can we improve the removal today?]. *G Ital Nefrol Organo Uff Della Soc Ital Nefrol*. 28 de septiembre de 2017;34(5):89-101.
33. Jansen J, Jankowski J, Gajjala PR, Wetzels JFM, Masereeuw R. Disposition and clinical implications of protein-bound uremic toxins. *Clin Sci Lond Engl* 1979. 15 de julio de 2017;131(14):1631-47.
34. Eknoyan G, Greene T, Depner TA, Milford E, Schwab SJ. Effect of Dialysis Dose and Membrane Flux in Maintenance Hemodialysis. *N Engl J Med*. 2002;10.
35. Locatelli F, Martin-Malo A, Hannedouche T, Loureiro A, Papadimitriou M, Wizemann V, et al. Effect of Membrane Permeability on Survival of Hemodialysis Patients. *J Am Soc Nephrol* [Internet]. marzo de 2009 [citado 19 de abril de 2019];20(3):645-54. Disponible en: <http://www.jasn.org/lookup/doi/10.1681/ASN.2008060590>
36. Masakane I, Sakurai K. Current approaches to middle molecule removal: room for innovation. *Nephrol Dial Transplant* [Internet]. 1 de octubre de 2018 [citado 19 de abril de 2019];33(suppl_3):iii12-21. Disponible en: https://academic.oup.com/ndt/article/33/suppl_3/iii12/5114423
37. Kirsch AH, Lyko R, Nilsson L-G, Beck W, Amdahl M, Lechner P, et al. Performance of hemodialysis with novel medium cut-off dialyzers. *Nephrol Dial Transplant* [Internet]. 1 de septiembre de 2016 [citado 19 de abril de 2019];gfw310. Disponible en: <https://academic.oup.com/ndt/article-lookup/doi/10.1093/ndt/gfw310>
38. Grooteman MPC, van den Dorpel MA, Bots ML, Penne EL, van der Weerd NC, Mazairac AHA, et al. Effect of Online Hemodiafiltration on All-Cause Mortality and Cardiovascular Outcomes. *J Am Soc Nephrol* [Internet]. junio de 2012 [citado 8 de abril de 2019];23(6):1087-96. Disponible en: <http://www.jasn.org/lookup/doi/10.1681/ASN.2011121140>
39. Ok E, Asci G, Toz H, Ok ES, Kircelli F, Yilmaz M, et al. Mortality and cardiovascular events in online haemodiafiltration (OL-HDF) compared with high-flux dialysis: results from the Turkish OL-HDF Study. *Nephrol Dial Transplant*

- [Internet]. 1 de enero de 2013 [citado 16 de abril de 2019];28(1):192-202. Disponible en: <https://academic.oup.com/ndt/article-lookup/doi/10.1093/ndt/gfs407>
40. Morena M, Jaussent A, Chalabi L, Leray-Moragues H, Chenine L, Debure A, et al. Treatment tolerance and patient-reported outcomes favor online hemodiafiltration compared to high-flux hemodialysis in the elderly. *Kidney Int* [Internet]. junio de 2017 [citado 18 de abril de 2019];91(6):1495-509. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0085253817300406>
 41. Chapter 3: Morbidity and Mortality in Patients with CKD. 2018;1:34.
 42. Chapter 5: Hospitalization. 2016;2:14.
 43. Molnar AO, Moist L, Klarenbach S, Lafrance J-P, Kim SJ, Tennankore K, et al. Hospitalizations in Dialysis Patients in Canada: A National Cohort Study. *Can J Kidney Health Dis* [Internet]. enero de 2018 [citado 21 de abril de 2019];5:205435811878037. Disponible en: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/2054358118780372>
 44. Rayner HC, Pisoni RL, Bommer J, Canaud B, Hecking E, Locatelli F, et al. Mortality and hospitalization in haemodialysis patients in five European countries: results from the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). *Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc - Eur Ren Assoc*. enero de 2004;19(1):108-20.
 45. Karkar A, Abdelrahman M, Locatelli F. A Randomized Trial on Health-Related Patient Satisfaction Level with High-Efficiency Online Hemodiafiltration versus High-Flux Dialysis. *Blood Purif* [Internet]. 2015 [citado 7 de enero de 2019];40(1):84-91. Disponible en: <https://www.karger.com/Article/FullText/381255>
 46. Smith JR, Zimmer N, Bell E, Francq BG, McConnachie A, Mactier R. A Randomized, Single-Blind, Crossover Trial of Recovery Time in High-Flux Hemodialysis and Hemodiafiltration. *Am J Kidney Dis* [Internet]. junio de 2017 [citado 27 de enero de 2019];69(6):762-70. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0272638616306357>
 47. KDIGO_2012_CKD_GL.pdf [Internet]. [citado 19 de febrero de 2019]. Disponible en: https://www.kdigo.org/clinical_practice_guidelines/pdf/CKD/KDIGO_2012_CKD_GL.pdf
 48. Documento de la Sociedad Española de Nefrología sobre las guías KDIGO para la evaluación y el tratamiento de la enfermedad renal crónica [Internet]. [citado 5

- de diciembre de 2020]. Disponible en: <https://www.revistanefrologia.com/es-pdf-X0211699514054048>
49. v._5.doc_consenso_final___131212_copy1.pdf [Internet]. [citado 20 de abril de 2019]. Disponible en: https://www.senefro.org/modules/noticias/images/v._5.doc_consenso_final___131212_copy1.pdf
 50. Menjívar EV. MINISTERIO DE SALUD INSTITUTO NACIONAL DE SALUD SAN SALVADOR, EL SALVADOR, 2017. :252.
 51. seriesaludytrabajo2.pdf [Internet]. [citado 28 de noviembre de 2019]. Disponible en: <https://www.repositorio.una.ac.cr/bitstream/handle/11056/8590/seriesaludytrabajo2.pdf?sequence=1>
 52. OMS | Determinantes sociales de la salud [Internet]. WHO. [citado 6 de octubre de 2019]. Disponible en: https://www.who.int/social_determinants/es/
 53. Volkova N, McClellan W, Klein M, Flanders D, Kleinbaum D, Soucie JM, et al. Neighborhood Poverty and Racial Differences in ESRD Incidence. *J Am Soc Nephrol JASN* [Internet]. febrero de 2008 [citado 6 de octubre de 2019];19(2):356-64. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2396744/>
 54. Grace BS, Clayton P, Cass A, McDonald SP. Socio-economic status and incidence of renal replacement therapy: a registry study of Australian patients. *Nephrol Dial Transplant* [Internet]. 1 de noviembre de 2012 [citado 6 de octubre de 2019];27(11):4173-80. Disponible en: <https://academic.oup.com/ndt/article/27/11/4173/1813456>
 55. Krieger N. A glossary for social epidemiology. *J Epidemiol Community Health* [Internet]. 1 de octubre de 2001 [citado 8 de octubre de 2019];55(10):693-700. Disponible en: <http://jech.bmj.com/cgi/doi/10.1136/jech.55.10.693>
 56. Social Determinants of Risk and Outcomes for Cardiovascular Disease: A Scientific Statement From the American Heart Association. - PubMed - NCBI [Internet]. [citado 8 de octubre de 2019]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26240271>
 57. National Center for Health Statistics (U.S.), editor. *Healthy People 2010: final review*. Hyattsville, MD: U.S. Dept. of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Health Statistics; 2012. 1 p. (DHHS publication).
 58. Seligman HK, Lyles C, Marshall MB, Prendergast K, Smith MC, Headings A, et al. A Pilot Food Bank Intervention Featuring Diabetes-Appropriate Food Improved

- Glycemic Control Among Clients In Three States. *Health Aff (Millwood)* [Internet]. noviembre de 2015 [citado 6 de octubre de 2019];34(11):1956-63. Disponible en: <http://www.healthaffairs.org/doi/10.1377/hlthaff.2015.0641>
59. Maziarz M, Chertow GM, Himmelfarb J, Hall YN. Homelessness and Risk of End-stage Renal Disease. *J Health Care Poor Underserved* [Internet]. agosto de 2014 [citado 6 de octubre de 2019];25(3):1231-44. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4285149/>
60. Herd P, Goesling B, House JS. Socioeconomic Position and Health: The Differential Effects of Education versus Income on the Onset versus Progression of Health Problems. *J Health Soc Behav* [Internet]. 1 de septiembre de 2007 [citado 30 de octubre de 2019];48(3):223-38. Disponible en: <https://doi.org/10.1177/002214650704800302>
61. Impact of Educational Attainment on Health Outcomes in Moderate to Severe CKD | Elsevier Enhanced Reader [Internet]. [citado 30 de octubre de 2019]. Disponible en: <https://reader.elsevier.com/reader/sd/pii/S0272638615010446?token=C1F4E47B03303C595BA462F3C804C662777966ECA3CE669BDD1351033ADF6C63EADB432B0BA877E68508097B2BF2496B>
62. Adjei DN, Stronks K, Adu D, Snijder MB, Modesti PA, Peters RJG, et al. Relationship between educational and occupational levels, and Chronic Kidney Disease in a multi-ethnic sample- The HELIUS study. *PLoS ONE* [Internet]. 11/01/2017 de 2017 [citado 30 de octubre de 2019];12(11):1-14. Disponible en: <http://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&db=a9h&AN=125990982&lang=es&site=ehost-live>
63. Cheung AK, Rocco MV, Yan G, Leypoldt JK, Levin NW, Greene T, et al. Serum β -2 Microglobulin Levels Predict Mortality in Dialysis Patients: Results of the HEMO Study. *J Am Soc Nephrol* [Internet]. enero de 2006 [citado 23 de abril de 2019];17(2):546-55. Disponible en: <http://www.jasn.org/lookup/doi/10.1681/ASN.2005020132>
64. Argyropoulos C, Chang C-CH, Plantinga L, Fink N, Powe N, Unruh M. Considerations in the Statistical Analysis of Hemodialysis Patient Survival. *J Am Soc Nephrol* [Internet]. septiembre de 2009 [citado 23 de abril de 2019];20(9):2034-43. Disponible en: <http://www.jasn.org/lookup/doi/10.1681/ASN.2008050551>
65. Lok CE, Foley R. Vascular Access Morbidity and Mortality: Trends of the Last Decade. *Clin J Am Soc Nephrol* [Internet]. 3 de julio de 2013 [citado 25 de abril de 2019];8(7):1213-9. Disponible en: <http://cjasn.asnjournals.org/lookup/doi/10.2215/CJN.01690213>

66. Zitelli and Davis' Atlas of Pediatric Physical Diagnosis- ClinicalKey [Internet]. [citado 25 de abril de 2019]. Disponible en: <https://bdbib.javerianacali.edu.co:3273/#!/browse/book/3-s2.0-C20140035599>
67. Robinson BM, Joffe MM, Berns JS, Pisoni RL, Port FK, Feldman HI. Anemia and mortality in hemodialysis patients: Accounting for morbidity and treatment variables updated over time. *Kidney Int* [Internet]. noviembre de 2005 [citado 25 de abril de 2019];68(5):2323-30. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0085253815511307>
68. Vineis P. Causality in epidemiology. *Soz- Präventivmedizin* [Internet]. abril de 2003 [citado 20 de abril de 2020];48(2):80-7. Disponible en: <http://link.springer.com/10.1007/s00038-003-1029-7>
69. Tugwell P, Knottnerus JA, McGowan J, Tricco A. Big-5 Quasi-Experimental designs. *J Clin Epidemiol* [Internet]. septiembre de 2017 [citado 20 de abril de 2020];89:1-3. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0895435617310235>
70. Ato M, López-García JJ, Benavente A. Un sistema de clasificación de los diseños de investigación en psicología. *An Psicol* [Internet]. 1 de octubre de 2013 [citado 13 de abril de 2020];29(3):1038-59. Disponible en: <http://revistas.um.es/analesps/article/view/178511>
71. Waddington H, Aloe AM, Becker BJ, Djimeu EW, Hombrados JG, Tugwell P, et al. Quasi-experimental study designs series—paper 6: risk of bias assessment. *J Clin Epidemiol* [Internet]. septiembre de 2017 [citado 15 de abril de 2020];89:43-52. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0895435617302871>
72. Bärnighausen T, Tugwell P, Røttingen J-A, Shemilt I, Rockers P, Geldsetzer P, et al. Quasi-experimental study designs series—paper 4: uses and value. *J Clin Epidemiol* [Internet]. septiembre de 2017 [citado 9 de mayo de 2020];89:21-9. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0895435617302834>
73. Rockers PC, Røttingen J-A, Shemilt I, Tugwell P, Bärnighausen T. Inclusion of quasi-experimental studies in systematic reviews of health systems research. *Health Policy* [Internet]. abril de 2015 [citado 19 de abril de 2020];119(4):511-21. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S016885101400270X>
74. Shadish WR, Cook TD, Campbell DT. *Experimental and quasi-experimental designs for generalized causal inference*. Boston: Houghton Mifflin; 2001. 623 p.
75. Hernan MA, Robins JM. Instruments for Causal Inference: An Epidemiologist's Dream? *Epidemiology* [Internet]. julio de 2006 [citado 23 de abril de 2020];17(4):360-72. Disponible en: <http://journals.lww.com/00001648-200607000-00004>

76. Bärnighausen T, Oldenburg C, Tugwell P, Bommer C, Ebert C, Barreto M, et al. Quasi-experimental study designs series—paper 7: assessing the assumptions. *J Clin Epidemiol* [Internet]. septiembre de 2017 [citado 9 de mayo de 2020];89:53-66. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0895435617302986>
77. Tchetgen Tchetgen EJ, Walter S, Vansteelandt S, Martinussen T, Glymour M. Instrumental variable estimation in a survival context. *Epidemiol Camb Mass* [Internet]. mayo de 2015 [citado 24 de abril de 2020];26(3):402-10. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4387894/>
78. Lousdal ML. An introduction to instrumental variable assumptions, validation and estimation. *Emerg Themes Epidemiol* [Internet]. 22 de enero de 2018 [citado 25 de abril de 2020];15. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5776781/>
79. Pearce N. Classification of epidemiological study designs. *Int J Epidemiol* [Internet]. 1 de abril de 2012 [citado 3 de noviembre de 2019];41(2):393-7. Disponible en: <https://academic.oup.com/ije/article-lookup/doi/10.1093/ije/dys049>
80. Rosenbaum PR, Rubin DB. The central role of the propensity score in observational studies for causal effects. :15.
81. Siritopol D, Canaud B, Stuard S, Mircescu G, Nistor I, Covic A. New insights into the effect of haemodiafiltration on mortality: the Romanian experience. *Nephrol Dial Transplant* [Internet]. 1 de febrero de 2015 [citado 20 de noviembre de 2020];30(2):294-301. Disponible en: <https://academic.oup.com/ndt/article/30/2/294/2337775>
82. Steil H, Amato C, Carioni C, Kirchgessner J, Marcelli D, Mitteregger A, et al. EuCliD--a medical registry. *Methods Inf Med*. 2004;43(1):83-8.
83. Información legal [Internet]. [citado 5 de mayo de 2020]. Disponible en: <https://www.freseniusmedicalcare.com.co/es-co/informacion-legal/>
84. Rosenbaum PR, Rubin DB. The central role of the propensity score in observational studies for causal effects. *Biometrika* [Internet]. 1983 [citado 4 de septiembre de 2020];70(1):41-55. Disponible en: <https://academic.oup.com/biomet/article-lookup/doi/10.1093/biomet/70.1.41>
85. Canaud B, Bragg-Gresham JL, Marshall MR, Desmeules S, Gillespie BW, Depner T, et al. Mortality risk for patients receiving hemodiafiltration versus hemodialysis: European results from the DOPPS. *Kidney Int* [Internet]. junio de 2006 [citado 9 de julio de 2019];69(11):2087-93. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S008525381551421X>

86. Peters SAE, Bots ML, Canaud B, Davenport A, Grooteman MPC, Kircelli F, et al. Haemodiafiltration and mortality in end-stage kidney disease patients: a pooled individual participant data analysis from four randomized controlled trials. *Nephrol Dial Transplant* [Internet]. junio de 2016 [citado 2 de diciembre de 2020];31(6):978-84. Disponible en: <https://academic.oup.com/ndt/article-lookup/doi/10.1093/ndt/gfv349>
87. Mostovaya IM, Blankestijn PJ, Bots ML, Covic A, Davenport A, Grooteman MPC, et al. Clinical Evidence on Hemodiafiltration: A Systematic Review and a Meta-analysis. *Semin Dial* [Internet]. marzo de 2014 [citado 2 de diciembre de 2020];27(2):119-27. Disponible en: <http://doi.wiley.com/10.1111/sdi.12200>
88. Locatelli F, Karaboyas A, Pisoni RL, Robinson BM, Fort J, Vanholder R, et al. Mortality risk in patients on hemodiafiltration versus hemodialysis: a 'real-world' comparison from the DOPPS. *Nephrol Dial Transplant* [Internet]. 1 de abril de 2018 [citado 2 de diciembre de 2020];33(4):683-9. Disponible en: <https://academic.oup.com/ndt/article/33/4/683/4432201>
89. Nistor I, Palmer SC, Craig JC, Saglimbene V, Vecchio M, Covic A, et al. Convective Versus Diffusive Dialysis Therapies for Chronic Kidney Failure: An Updated Systematic Review of Randomized Controlled Trials. *Am J Kidney Dis* [Internet]. junio de 2014 [citado 2 de diciembre de 2020];63(6):954-67. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0272638613016211>
90. Wang AY, Ninomiya T, Al-Kahwa A, Perkovic V, Gallagher MP, Hawley C, et al. Effect of Hemodiafiltration or Hemofiltration Compared With Hemodialysis on Mortality and Cardiovascular Disease in Chronic Kidney Failure: A Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Trials. *Am J Kidney Dis* [Internet]. junio de 2014 [citado 2 de diciembre de 2020];63(6):968-78. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0272638614005290>
91. Lee YH, Shin YS, Lee S-Y, Kim YG, Lee SH, Moon JY, et al. Effects of online hemodiafiltration on anemia and nutritional status in chronic hemodialysis patients. *Kidney Res Clin Pract* [Internet]. 31 de marzo de 2020 [citado 3 de diciembre de 2020];39(1):103-11. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7105619/>
92. Annual Data Report [Internet]. USRDS. [citado 6 de diciembre de 2020]. Disponible en: <https://www.usrds.org/annual-data-report/>
93. Obi Y, Rhee CM, Mathew AT, Shah G, Streja E, Brunelli SM, et al. Residual Kidney Function Decline and Mortality in Incident Hemodialysis Patients. *J Am Soc Nephrol* [Internet]. diciembre de 2016 [citado 11 de diciembre de 2020];27(12):3758-68. Disponible en: <https://jasn.asnjournals.org/lookup/doi/10.1681/ASN.2015101142>

94. de Sequera P, Corchete E, Bohorquez L, Albalate M, Perez-Garcia R, Alique M, et al. Residual Renal Function in Hemodialysis and Inflammation: RRF in HD and Inflammation. *Ther Apher Dial* [Internet]. diciembre de 2017 [citado 11 de diciembre de 2020];21(6):592-8. Disponible en: <http://doi.wiley.com/10.1111/1744-9987.12576>
95. Situación de la enfermedad renal crónica, la hipertensión arterial y diabetes mellitus en Colombia 2019 [Internet]. Cuenta de Alto Costo. [citado 4 de diciembre de 2020]. Disponible en: <https://cuentadealtocosto.org/site/publicaciones/situacion-erc-hip-art-dmell-col/>

15. ANEXOS

15.1. Aprobación de Ética

	FACULTAD DE SALUD Vicedecanato De Investigaciones Y Posgrados Comité de Ética Humana	FORMATO ACTA DE APROBACION N° (014-020)
---	---	---

Proyecto:

“DIFERENCIAS EN MORTALIDAD Y HOSPITALIZACION ENTRE HEMODIALISIS DE ALTO FLUJO Y HEMODIAFILTRACION EN PACIENTES MAYORES DE EDAD COLOMBIANOS CON ENFERMEDAD RENAL CRONICA TERMINAL: ESTUDIO CUASI-EXPERIMENTAL RETROSPECTIVO MULTICENTRICO”

Investigador Principal:

LUIS ALFONSO VALDERRAMA COMETA/LENA ISABEL BARRERA

Código Interno: (136-020)

Fecha en que fue sometido:

DIA	MES	AÑO
10	08	2020

El Consejo de la Facultad de Salud de la Universidad del Valle, ha establecido el Comité Institucional de Revisión de Ética Humana (CIREH), el cual está regido por la Resolución 008430 del 4 de octubre de 1993 del Ministerio de Salud de Colombia por la cual se establecen las normas científicas, técnicas y administrativas para la investigación en salud; los principios de la Asamblea Médica Mundial expuestos en su Declaración de Helsinki de 1964, última revisión en 2013; y el Código de Regulaciones Federales, título 45, parte 46, para la protección de sujetos humanos, del Departamento de Salud y Servicios Humanos de los Institutos Nacionales de Salud de los Estados Unidos 2000. Este Comité **certifica que:**

1. Sus miembros revisaron los siguientes **documentos** del presente proyecto:

X	Protocolo de Investigación
X	Instrumentos de recolección de datos
X	Soportes solicitados por el CIREH
X	Cartas de las instituciones participantes

2. El presente proyecto fue evaluado y aprobado por el Comité.
3. Según las categorías de riesgo establecidas en el artículo 11 de la Resolución N° 008430 de 1993 del Ministerio de Salud, el presente estudio tiene la siguiente **Clasificación de Riesgo:**

X	Riesgo mínimo
---	----------------------

4. Las **medidas** que están siendo tomadas para proteger la información de los sujetos humanos son adecuadas.
5. **Informará** inmediatamente a las directivas institucionales:
 - a. Todo desacato de los investigadores a las solicitudes del Comité.
 - b. Cualquier suspensión o terminación de la aprobación por parte del Comité.
 - c. Cualquier cambio o modificación a este proyecto que no haya sido revisado y aprobado por el Comité.

6. El presente proyecto ha sido **aprobado** por un periodo de un **(1) año** a partir de la fecha de aprobación. Los proyectos de duración mayor a un año, deberán ser sometidos nuevamente con todos los documentos para revisión actualizados.

7. El **investigador principal deberá** informar al Comité:
 - a. Cualquier cambio que se proponga introducir en este proyecto.
 - b. Cualquier conocimiento nuevo respecto al estudio, que pueda afectar la tasa riesgo/beneficio para los sujetos participantes.
 - c. La terminación prematura o suspensión del proyecto explicando la razón para esto.
 - d. El investigador principal deberá presentar un informe de avance al final del año de aprobación; si la duración del proyecto es mayor a un año, deberán solicitar la renovación del aval, adjuntando los documentos solicitados por el CIREH.

Fecha de Expedición:

DIA	MES	AÑO
10	08	2020

Firma:  _____

Nombre: BEATRIZ EUGENIA FERNANDEZ HURTADO

Capacidad Representativa: PRESIDENTE

Teléfono: 5185677

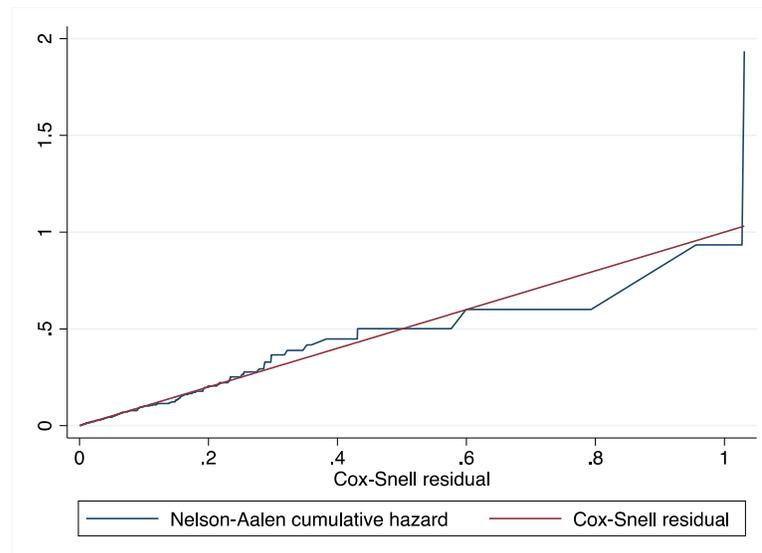
15.2. Validación Modelo de Regresión de Cox de Mortalidad

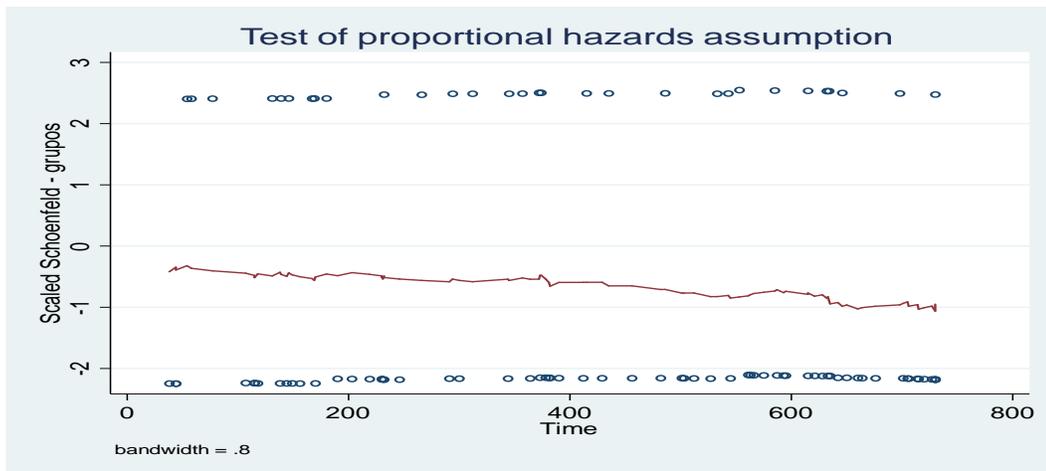
estat phtest, detail

Test of proportional-hazards assumption

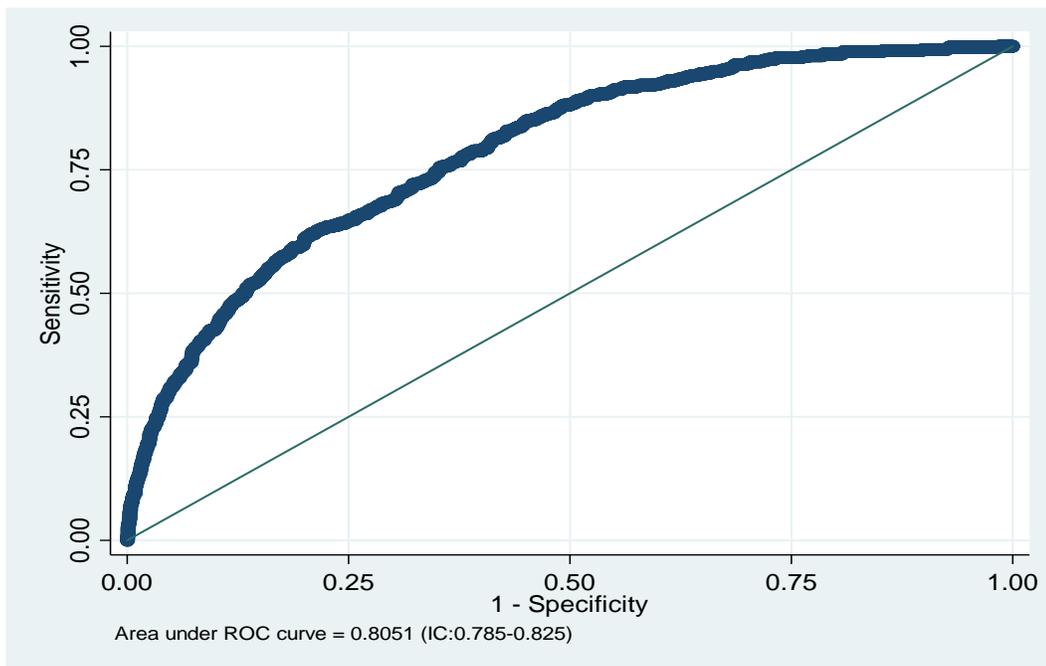
Time: Time

	rho	chi2	df	Prob>chi2
grupos	-0.05089	0.76	1	0.3821
edad_pacien	-0.07159	1.77	1	0.1830
1.sexo	-0.04484	0.57	1	0.4494
2b.sexo	.	.	1	.
t1_tas_pre	0.05620	0.97	1	0.3258
t1_hemoglo	0.05507	0.92	1	0.3375
t1_albumina	-0.04726	0.64	1	0.4250
global test		2.00	2	0.3682





CURVA ROC DE AJUSTE DEL MODELO





**FRESENIUS
MEDICAL CARE**

CO-CG-0572 Revisión 2
Fecha Efectiva: 15/12/2020
Estándar Operacional

CO-CG-0572

Revisión 2

Plan de calidad modelo de atención desarrollo del tratamiento de hemodiálisis

Referencia:	PP 47 001
Área Responsable:	Área Médica
Proceso:	2.3 - Administración y ejecución del tratamiento
Alcance:	Colombia
Autor:	Diaz, Flor Janeth (janeth.diaz)

Anexo: Análisis de características y resultados de la población no incluida en el propensity score matching

- 1- Se realiza tabla comparando la población excluida del propensity score matching, respecto a sus características basales, su mortalidad y hospitalización.
- 2- Del total de 1923 pacientes excluidos 1856 estaban en el grupo de HD-HF y solamente 67 en el grupo HV-HDF, con respecto a la mortalidad su proporción no fue estadísticamente significativa siendo 10.9% para HD-HF vs 10.5 en HV-HDF $p=0.900$. ahora bien la Razón de riesgo fue de 1.00 (IC: 0.47-2.12) $p=0.998$.
- 3- Con respecto a la hospitalización las tasas fueron 2.32 x 1000 personas/día para HD-HF y 2.76 x 1000 personas/día para HV-HDF con una $p=0.042$ siendo estadísticamente significativa, pero desde el punto de vista clínico considero que son muy similares.
- 4- La cohorte excluida del análisis final, se caracterizó por tener una mayor edad el grupo de HV-HDF con una diferencia de 5 años, hubo mayor número de hombres en el grupo HD-HF, con respecto a la región la zona centro en el grupo HV-HDF no tuvo pacientes, referente a las comorbilidades hubo mayor proporción de hipertensos y con enfermedad cardiovascular en el grupo HD-HF comparado con el grupo HV-HDF. Los parámetros dialíticos como flujo efectivo, tiempo efectivo, kt/v , presión arterial sistólica pre diálisis, meses en terapia dialítica, fueron mayores en el grupo HV-HDF comparado con el grupo HD-HF, variables potencialmente confusoras con el resultado, al igual las variables paraclínicas como hemoglobina, fosforo, albumina, pthl, tuvieron mayores niveles en el grupo HD-HF.
- 5- Es claro que el estudio tiene una con notación retrospectiva, sin embargo, es desarrollado con datos del mundo real, con un nivel de evidencia II, por lo que se sugiere mejorar la evidencia con estudios clínicos aleatorizados en nuestro medio.
- 6- Respecto a los costos y los gastos, la ERC terminal catalogada como de alto costo no genera ningún gasto de bolsillo a los pacientes durante cada procedimiento (resolución 2481 del 2020).
- 7- El tamaño de muestra tomado se basa en la estimación del impacto de una intervención (se calculó con un nivel de confianza del 95% y un poder estadístico del 80% arrojando un $N=624$ pacientes y $n= 66$ eventos) y no en la efectividad del programa ofrecido por Fresenius por lo que no se analizaron todos los datos.
- 8- Se anexan tablas de características basales, mortalidad, hospitalización y fuerza de asociación entre toda la cohorte y la apareada

16. Tablas anexas

Tabla A. Mortalidad y tasa de hospitalización total y por grupos en la muestra no emparejada

Variable	Total (N=1923)	Entre Grupos		
		HD-HF (n=1856)	HV-HDF (n=67)	P valor
Mortalidad, n (%)	210 (10.9)	203 (10.9)	7 (10.5)	0.900
Tasa hospitalización x 1000 personas / día	2.34 (2.25-2.43)	2.32 (2.23-2.42)	2.76 (2.28-3.34)	0.042

Grupos (HV-HDF vs HD-HF) HR	1.00 [0.47-2.12]	0.998		
Grupos (HV-HDF vs HD-HF) IRR	1.34 [1.14-1.57]	0.000		

Tabla B. Características sociodemográficas y clínicas de la cohorte pacientes por tipo de terapia hemodialítica (1923 pacientes).

Variables	HD-HF (N=1856)	HV-HDF (N=67)	Diferencia Estandarizada	P valor
Edad Mediana (RIQ)	58.0 (47.0-68.0)	63.0 (49.0-74.0)	0.222*	0.037
Sexo, n (%)			0.278	0.022
Femenino	635 (34.2)	32 (47.8)		
Masculino	1221 (65.8)	35 (52.2)		
Raza, n (%)				
Sin pertenencia	1501 (80.9)	48 (71.6)	-	0.000
Indígena	11 (0.6)	5 (7.5)		
Afro descendiente	71 (3.8)	0 (0.0)		
Otros	255 (13.7)	12 (17.9)		
Sin información	18 (1.0)	2 (3.0)		
Régimen, n (%)				
Subsidiado	846 (35.8)	16 (23.9)	-	0.097
Contributivo	1348 (57.1)	46 (68.7)		
Especial	167 (7.1)	5 (7.5)		
Tipo de Vivienda, n (%)				
Rural	184 (9.9)	9 (13.4)	-	0.158
Urbana	1592 (85.8)	58 (86.6)		
Sin información	80 (4.31)	0 (0.0)		
Región, n (%)				
Zona Centro	599 (32.3)	12 (17.9)	1.543	0.000
Zona Norte	772 (41.6)	0 (0.00)		
Zona Sur-Occidente	485 (26.1)	55 (82.09)		
Comorbilidades, n (%)				
HTA	1290 (69.5)	25 (37.3)	0.681*	0.000
DM	701 (37.8)	24 (35.8)	0.040	0.746
Cardiovascular	327 (17.6)	8 (11.9)	0.160*	0.229
Respiratorias	53 (2.9)	1 (1.5)	-	0.507
Oftalmológicas	36 (1.9)	1 (1.5)	-	0.794
Cáncer	26 (1.4)	1 (1.5)	-	0.619
VIH	5 (0.3)	0 (0.0)	-	1.000
PAS Pre-diálisis, mm Hg Mediana (RIQ)	149.0 (135.0-163.0)	156.0 (138.0-169.0)	0.188	0.051
Tiempo en diálisis, meses Mediana (RIQ)	52.2 (22.9-86.0)	60.4 (34.6-93.3)	0.213*	0.069
Tiempo efectivo en diálisis, min Mediana (RIQ)	240.0 (240.0-240.0)	240.0 (240.0-248.0)	0.591*	0.000
Flujo efectivo, ml/mto. Mediana (RIQ)	405.0 (373.0-424.0)	474.0 (430.0-491.0)	-1.630	0.000
Hemoglobina, gr/dl Mediana (RIQ)	11.6 (10.7-12.5)	11.2 (10.3-12.1)	0.331	0.012
Albúmina, gr/dl Mediana (RIQ)	4.1 (3.9-4.4)	4.1 (3.8-4.2)	0.348	0.003
Fosforo, mg/dl Mediana (RIQ)	4.1 (3.3-5.0)	3.8 (2.9-4.7)	0.308	0.021

Kt/v Mediana (RIQ)	1.65 (1.5-1.8)	2.5 (2.11-2.73)	2.356	0.000
PTH _i , Mediana (RIQ)	262.6 (131.7-475.2)	242.2 (115-467.8)	0.004	0.442

HD-HF: Hemodiálisis de alto flujo; **HV-HDF:** Hemodiafiltración alto volumen; **RIQ:** Rango Intercuartílico; **DS:** Desviación Estándar; **PAS:** Tensión arterial sistólica (toma 5 minutos antes de conexión); **Kt/v:** (depuración de urea x el tiempo de diálisis / volumen de distribución de la urea). *diferencia estandarizada>0.10. ^ameses en diálisis antes de incluir en la cohorte

Comparación de la fuerza de asociación entre toda la cohorte y la apareada

Tabla C. Comparación de la fuerza de asociación entre la cohorte apareada y la cohorte completa para el evento de mortalidad

Modelo	Apareada		Completa	
	HR 95% IC	P valor	HR 95% IC	P valor
Crudo	0.45 [0.32-0.64]	0.000	0.59 [0.42-0.82]	0.002
Ajustado Modelo 1	0.45 [0.32-0.63]	0.000	0.52 [0.39-0.86]	0.000
Ajustado Modelo 2	0.48 [0.36-0.64]	0.000	0.59 [0.48-0.72]	0.000
Ajustado Modelo 3	0.47 [0.39-0.57]	0.000	0.54 [0.47-0.62]	0.000

HR: Hazard Ratio, IC: Intervalo de Confianza. Modelo 1: Edad, sexo y región. Modelo 2: PAS pre, hemoglobina Y albumina. Modelo 3: Modelo 1 + Modelo 2. PAS: Presión Arterial Sistólica.

Tabla D. Comparación de la fuerza de asociación entre la cohorte apareada y la cohorte completa para el evento de hospitalización

Modelo	Apareada		Completa	
	IRR [IC95%]	P valor	IRR [IC95%]	P valor
Crudo	1.01 [0.87-1.16]	0.923	0.99 [0.73-1.35]	0.966

HF-HD: Hemodiálisis de alto flujo; HV-HDF: Hemodiafiltración alto volumen post dilucional; IC: Intervalo de confianza; IRR: Razón de tasas.

Tabla E. Comparación de la fuerza de asociación entre la cohorte apareada y la cohorte completa para el evento compuesto

Modelo	Apareada		Completa	
	OR 95% IC	P valor	OR 95% IC	P valor
Crudo	0.77 [0.66-0.90]	0.001	0.90 [0.75-1.01]	0.290
Ajustado Modelo 1	0.78 [0.68-0.90]	0.001	0.87 [0.72-1.09]	0.264
Ajustado Modelo 2	0.78 [0.68-0.90]	0.001	0.83 [0.74-0.93]	0.002
Ajustado Modelo 3	0.79 [0.70-0.88]	0.000	0.82 [0.71-0.95]	0.010

OR: Odds Ratio, IC: Intervalo de Confianza. Modelo 1: Edad + Enf. Cardiovascular. Modelo 2: hemoglobina + k/tv. Modelo 3: Modelo 1 + Modelo 2.

Comparación de riesgos competitivos por tipo de censura

